

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
15 janvier 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/005233 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07C 51/00,

67/00, 59/90, 59/88, 59/84, 69/712, 69/736, 69/738, 69/67,
251/48, 323/63, 323/61, 323/64, 281/00, 323/09

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/002127

(22) Date de dépôt international : 8 juillet 2003 (08.07.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/08571 8 juillet 2002 (08.07.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : GEN-
FIT [FR/FR]; Parc Eurasanté-Lille Métropole, 885, avenue
Eugène Avinée, F-59120 Loos (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : NAJIB,
Jamila [FR/FR]; 185, rue Clémenceau, F-59211 Santes
(FR). CAUMONT-BERTRAND, Karine [FR/FR]; 39,
rue du Pont Rouge, F-59236 Frelinghien (FR).

(74) Mandataires : BECKER, Philippe etc.; Cabinet Becker
et Associés, 35, rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: SUBSTITUTED 1,3-DIPHENYLPROP-2-EN-1-ONE DERIVATIVES AND PREPARATION AND USES THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE 1,3-DIPHENYLPROP-2-EN-1-ONE SUBSTITUES, PREPARATION ET UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention concerns novel substituted 1,3-diphenylprop-2-en-1-one derivatives, pharmaceutical compositions comprising same, their therapeutic uses, in particular for treating cerebral ischemia. The invention also concerns a method for preparing said derivatives.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués, des compositions pharmaceutiques les comprenant, leurs applications en thérapeutique, notamment pour le traitement de l'ischémie cérébrale. Elle a également trait à un procédé de préparation de ces dérivés.



WO 2004/005233 A1

DERIVES DE 1,3-DIPHENYLPROP-2-EN-1-ONE SUBSTITUES, PREPARATION ET UTILISATIONS

5 La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués, des compositions pharmaceutiques les comprenant, leurs applications en thérapeutique, notamment pour le traitement de l'ischémie cérébrale. Elle a également trait à un procédé de préparation de ces dérivés.

10 En France, la pathologie vasculaire cérébrale (150000 nouveaux cas par an) représente la troisième cause de mortalité et la première cause de handicap chez l'adulte. Les accidents ischémiques et hémorragiques concernent respectivement 80% et 20% de cette pathologie. Les accidents ischémiques cérébraux constituent un enjeu thérapeutique important pour diminuer la morbidité et la mortalité de cette affection. Des avancées ont été faites non seulement dans
15 le traitement de la phase aiguë de l'ischémie mais également dans sa prévention. Il est aussi important de noter que l'identification et la prise en charge des facteurs de risque sont essentielles au traitement de cette pathologie.

20 Les traitements médicamenteux des accidents ischémiques cérébraux sont fondés sur différentes stratégies. Une première stratégie consiste à prévenir la survenue des accidents ischémiques cérébraux par la prévention des facteurs de risque (hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète, fibrillation auriculaire, etc.) ou par la prévention de la thrombose, en particulier à l'aide d'anti-aggrégants plaquettaires ou d'anticoagulants (Gorelick 2002) (Adams 2002).

25 Une deuxième stratégie consiste à traiter la phase aiguë de l'ischémie, afin d'en diminuer les conséquences à long terme (Lutsep and Clark 2001).

30 La physiopathologie de l'ischémie cérébrale peut être décrite de la façon suivante : la zone de pénombre, zone intermédiaire entre le cœur de l'ischémie où les neurones sont nécrosés et le tissu nerveux intact, est le siège d'une cascade physiopathologique qui aboutit en quelques jours à la mort neuronale, si la reperfusion n'est pas assurée ou si la neuroprotection n'est pas assez efficace. Le premier événement, qui survient dans les premières heures, est une libération massive de glutamate qui aboutit à une dépolarisation neuronale ainsi qu'à un

œdème cellulaire. L'entrée de calcium dans la cellule induit des dégâts mitochondriaux favorisant la libération de radicaux libres ainsi que l'induction d'enzymes qui provoquent la dégradation membranaire des neurones. L'entrée de calcium et la production de radicaux libres activent à leur tour certains facteurs de transcription, comme NF- κ B. Cette activation induit des processus inflammatoires comme l'induction de protéines d'adhésion au niveau endothélial, l'infiltration du foyer ischémique par les polynucléaires neutrophiles, l'activation microgliale, l'induction d'enzymes comme l'oxyde nitrique (NO) synthase de type II ou la cyclooxygénase de type II. Ces processus inflammatoires conduisent à la libération de NO ou de prostanoïdes qui sont toxiques pour la cellule. L'ensemble de ces processus aboutit à un phénomène d'apoptose provoquant des lésions irréversibles (Dimagli, Iadecola et al. 1999).

Le concept de neuroprotection prophylactique s'appuie sur des bases expérimentales mettant en évidence une résistance vis-à-vis de l'ischémie dans des modèles animaux. En effet, différentes procédures appliquées préalablement à la réalisation d'une ischémie cérébrale expérimentale permettent de rendre celle-ci moins sévère. Différents stimuli permettent d'induire une résistance à l'ischémie cérébrale : le préconditionnement (ischémie brève précédant une ischémie prolongée) ; un stress thermique ; l'administration d'une faible dose de lipopolysaccharide bactérien (Bordet, Deplanque et al. 2000).

Ces stimuli induisent des mécanismes de résistance qui activent des signaux déclenchant les mécanismes de protection. Différents mécanismes de déclenchement ont été mis en évidence : cytokines, voies de l'inflammation, radicaux libres, NO, canaux potassique ATP dépendant, adénosine. Le délai observé entre le déclenchement des événements précoces et la résistance à l'ischémie provient de la nécessité d'une synthèse protéique. Différents types de protéines ont été décrits comme induisant la résistance à l'ischémie : les protéines du choc thermique, les enzymes anti-oxydantes et les protéines anti-apoptotiques (Nandagopal, Dawson et al. 2001).

Il existe donc un réel besoin de composés capables de prévenir l'apparition des facteurs de risque de l'accident vasculaire cérébral tels que l'athérosclérose, le diabète, l'obésité, etc., capables d'exercer une activité prophylactique en terme

de neuroprotection mais également d'assurer une neuroprotection active dans la phase aiguë des accidents ischémiques cérébraux.

Les fibrates sont largement utilisés dans le cadre du traitement des hypertriglycéridémies. Ils ont également des effets favorables au niveau de l'hypercholestérolémie. Les fibrates ont un spectre d'action pléiotropique. Ils activent une classe de récepteurs nucléaires (PPARs) impliqués dans la coordination de l'expression de protéines responsables du transport ou du métabolisme des lipides. Le caractère pléiotropique du spectre d'action des fibrates réside dans la diversité des gènes cibles des PPARs. En effet, les fibrates sont capables de normaliser la lipémie et donc de réduire le développement de l'athérosclérose, mais ils ont également des propriétés anti-inflammatoires sur la paroi vasculaire et sur la thrombose (Fruchart, Staels et al. 2001).

Les PPARs (α, β, γ) appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires activés par les hormones. Lorsqu'ils sont activés par une association avec leur ligand, ils s'hétérodimérisent avec le Retinoïd-X-Receptor (RXR) et se fixent alors sur des « Peroxisome Proliferator Response Elements » (PPREs) qui sont localisés dans la séquence des promoteurs des gènes cibles. La fixation de PPAR sur le PPRE induit ainsi l'expression du gène cible (Fruchart, Staels et al. 2001).

Les PPARs sont distribués dans une grande variété d'organes, mais avec une certaine tissu-spécificité pour chacun d'entre eux à l'exception de PPAR β dont l'expression semble ubiquitaire. L'expression de PPAR α est particulièrement importante au niveau du foie et le long de la paroi intestinale alors que PPAR γ s'exprime principalement dans le tissu adipeux et la rate. Au niveau du système nerveux central les trois sous types (α, β, γ) sont exprimés. Les cellules telles que les oligodendrocytes ainsi que les astrocytes expriment plus particulièrement le sous-type PPAR α (Kainu, Wikstrom et al. 1994).

Les gènes cibles des PPARs contrôlent le métabolisme des lipides et des glucides. Cependant, des découvertes récentes suggèrent que les PPARs participent à d'autres processus biologiques. L'activation des PPARs par leurs ligands induit le changement de l'activité transcriptionnelle de gènes qui modulent le processus inflammatoire, les enzymes antioxydantes, l'angiogénèse, la prolifération et la différenciation cellulaire, l'apoptose, les activités des iNOS,

MMPases et TIMPs (Smith, Dipreta et al. 2001; Clark 2002). L'activation de PPAR α et γ est par exemple responsable de l'arrêt de la prolifération des kératinocytes épidermiques et favorise leur différenciation (Ellis, Varani et al. 2000; Komuves, Hanley et al. 2000).

5 Les radicaux libres interviennent dans un spectre très large de pathologies comme les allergies, l'initiation et la promotion cancéreuse, les pathologies cardiovasculaires (athérosclérose, ischémie), les désordres génétiques et métaboliques (diabètes), les maladies infectieuses et dégénératives (Alzheimer, Parkinson, Prion, etc.) ainsi que les problèmes ophtalmiques (Mates, Perez-Gomez et al. 1999).

10 Les espèces réactives oxygénées (ROS) sont produites pendant le fonctionnement normal de la cellule. Les ROS sont constituées de radicaux hydroxyle (OH), de l'anion superoxyde (O_2^-), du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et de l'oxyde nitrique (NO). Ces espèces sont très labiles et, du fait de leur grande réactivité chimique, elles constituent un danger pour les fonctions biologiques des cellules. Elles provoquent des réactions de peroxydation lipidique, l'oxydation de certains enzymes et des oxydations très importantes des protéines qui mènent à leur dégradation. La protection vis-à-vis de la peroxydation lipidique est un processus essentiel chez les organismes aérobies, car les produits de peroxydation peuvent causer des dommages à l'ADN. Ainsi un dérèglement ou une modification de l'équilibre entre la production, la prise en charge et l'élimination des espèces radicalaires par les défenses antioxydantes naturelles conduisent à la mise en place de processus délétères pour la cellule ou l'organisme.

20 La prise en charge des ROS se fait via un système antioxydant qui comprend une composante enzymatique et non enzymatique. Le système enzymatique se compose de plusieurs enzymes dont les caractéristiques sont les suivantes :

- La superoxyde dismutase (SOD) détruit le radical superoxyde en le convertissant en peroxyde. Ce dernier est lui même pris en charge par un autre système enzymatique. Un faible niveau de SOD est constamment généré par la respiration aérobie. Trois classes de SOD ont été identifiées chez l'homme, elles contiennent chacune du Cu, Zn, Fe, Mn, ou Ni comme

cofacteur. Les trois formes de SOD humaines sont réparties de la manière suivante Cu-Zn SOD qui sont cytosoliques, une Mn-SOD mitochondriale et une SOD extracellulaire.

- La catalase est très efficace pour convertir le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau et en O_2 . Le peroxyde d'hydrogène est catabolisé de manière enzymatique dans les organismes aérobies. La catalase catalyse également la réduction d'une variété d'hydroperoxydes (ROOH).
- La glutathion peroxydase contient du sélénium comme cofacteur et catalyse la réduction d'hydroperoxydes (ROOH et H_2O_2) en utilisant du glutathion, et protège ainsi les cellules contre les dommages oxydatifs.

Les défenses cellulaires antioxydantes non enzymatiques sont constituées par des molécules qui sont synthétisées ou apportées par l'alimentation.

Il existe des molécules antioxydantes présentes dans différents compartiments cellulaires. Les enzymes détoxifiantes sont par exemple chargées d'éliminer les radicaux libres et sont indispensables à la vie de la cellule. Les trois types de composés antioxydants les plus importants sont les caroténoïdes, la vitamine C et la vitamine E (Gilgun-Sherki, Melamed et al. 2001).

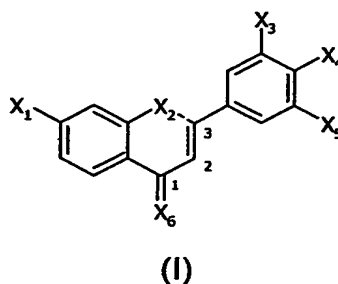
Pour éviter le phénomène d'apoptose induit par l'ischémie cérébrale et ses conséquences secondaires, les inventeurs ont mis au point de nouveaux composés capables de prévenir l'apparition des facteurs de risque décrits ci-dessus et capables d'exercer une activité prophylactique en terme de neuroprotection, mais également d'assurer une neuroprotection active dans la phase aiguë des accidents ischémiques cérébraux.

Les inventeurs ont également mis en évidence que les composés selon l'invention ont à la fois des propriétés d'activateurs PPAR, d'antioxydants et d'antiinflammatoires et, à ces titres, les composés présentent un haut potentiel thérapeutique ou prophylactique des accidents ischémiques cérébraux.

La présente invention concerne ainsi de nouveaux dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués, des compositions pharmaceutiques les comprenant, leurs applications en thérapeutique, notamment pour le traitement de l'ischémie cérébrale.

La présente invention a donc pour but de proposer de nouveaux dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués présentant une formule améliorée et une efficacité thérapeutique satisfaisante.

Ces buts et d'autres sont atteints par la présente invention qui a notamment pour objet des dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués de formule (I) suivante :



dans laquelle :

X1 représente un halogène ou un groupement -R1 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G1-R1,

X2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement thionitroso ou un groupement hydroxy ou un groupement alkyloxy non substitué ou un groupement alkylcarbonyloxy ou un groupement thiol ou un groupement alkylthio ou un groupement alkylcarbonylthio, X2 peut également représenter un atome d'oxygène ou de soufre lié au carbone 3 de la chaîne propène, pour former un dérivé de type 2-phényl-4H-1-benzopyran-4-one (cette possibilité est représentée dans la formule (I) par les pointillés),

X3 représente un groupement -R3 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G3-R3,

X4 représente un halogène ou un groupement thionitroso ou un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G4-R4,

X5 représente un groupement -R5 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G5-R5,

5 X6 est un atome d'oxygène ou un atome d'azote, dans le cas où X6 est un atome d'azote, il porte un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxy ou un groupement alkyloxy,

10 R1, R3, R4, R5, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle substitué ou non par au moins un groupement faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2 définis ci-dessous,

G1, G3, G4, G5, identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou de soufre,

15 avec au moins un des groupements X1, X3, X4 ou X5 répondant à la formule -G-R, et

20 avec au moins un des groupements R1, R3, R4 ou R5 présent sous la forme d'un radical alkyle portant au moins un substituant du groupe 1 ou 2, ledit radical alkyle étant lié directement au cycle ou étant associé à un groupement G selon la formule -GR,

25 les substituants du groupe 1 sont choisis parmi les groupements carboxy de formule : -COOR₆ et les groupements carbamoyle de formule : -CONR₆R₇,

les substituants du groupe 2 sont choisis parmi l'acide sulfonique (-SO₃H) et les groupements sulfonamide de formule : -SO₂NR₆R₇,

30 avec R₆ et R₇, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par au moins un groupe de type 1 ou 2,

leurs isomères optiques et géométriques, leurs racémates, leurs tautomères, leurs sels, leurs hydrates et leurs mélanges,

à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle :

- X_1 , X_2 , X_3 et X_5 représentent simultanément un atome d'hydrogène, X_6 représente un atome d'oxygène et X_4 représente un groupement de formule $-O-CR_8R_9-COOR_{10}$, avec R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent un radical alkyle de C1 à C2 (comprenant un ou deux atomes de carbone), et R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7 (comprenant de un à sept atomes de carbone),

- X_2 , X_3 et X_5 représentent simultanément un atome d'hydrogène, X_1 représente un atome d'halogène ou un radical R1 ou $-G1R1$, où R1 représente un radical alkyle non substitué de C1 à C2 et G1 représente un atome d'oxygène, X_6 représente un atome d'oxygène et X_4 représente un groupement de formule $-O-CR_{11}R_{12}-COOR_{10}$, avec R_{11} et R_{12} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C2, et R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7, et

- X_2 représente un atome d'hydrogène et X_1 représente $-G1R1$ où G1 représente un atome d'oxygène et R1 représente CH_2COOH .

La présente invention inclut également les prodrogues des composés de formule (I), qui, après administration chez un sujet, vont se transformer en composés de formule (I) et/ou les métabolites des composés de formule (I) qui présentent des activités thérapeutiques comparables aux composés de formule (I).

La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant, dans un support acceptable sur le plan pharmaceutique, au moins un composé de formule (I) tel que décrit ci-dessus, éventuellement en association avec un autre actif thérapeutique.

Elle concerne aussi l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter une pathologie vasculaire cérébrale, tel que l'ischémie cérébrale ou un accident hémorragique cérébral.

La présente invention a enfin pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I).

5 Dans le cadre de la présente invention, les dérivés de formule (I) tels que décrits ci-dessus peuvent adopter la conformation cis ou trans.

De manière avantageuse, aucun des groupements X3, X4 et X5 ne représente un atome d'hydrogène. Les composés de la formule (I) répondant à la
10 précédente définition constituent les composés de la famille générale (II).

De manière avantageuse, un ou deux des groupements X3, X4 et X5 représente un atome d'hydrogène et X1 est un groupement alkyle non substitué. Les composés de la formule (I) répondant à la précédente définition constituent
15 les composés de la famille générale (III).

De manière avantageuse, un ou deux des groupements X3, X4 et X5 représente un atome d'hydrogène et X2 est groupement thionitroso ou un groupement alkylcarbonyloxy ou un groupement thiol ou un groupement alkylthio
20 ou un groupement alkylcarbonylthio, X2 peut également représenter un atome d'oxygène ou de soufre lié au carbone 3 de la chaîne propène, pour former un dérivé de type 2-phényl-4H-1-benzopyran-4-one (cette possibilité est représentée dans la formule (I) par les pointillés). Les composés de la formule (I) répondant à la précédente définition constituent les composés de la famille générale (IV).

De manière avantageuse, un ou deux des groupements X3, X4 et X5 représente un atome d'hydrogène et au moins un des groupements X1, X3, X4 ou X5 est de la forme GR dans laquelle G est un atome de soufre. Les composés de la formule (I) répondant à la précédente définition constituent les composés de la
25 30 famille générale (V).

De manière avantageuse, un ou deux des groupements X3, X4 et X5 représente un atome d'hydrogène et au moins un des groupements X1, X3, X4 ou

X5 est de la forme $-G-R$ dans laquelle G est un atome d'oxygène et R est un groupement alkyle substitué par un substituant du groupe 1 dans lequel R6 n'est pas un atome d'hydrogène. Les composés de la formule (I) répondant à la précédente définition constituent les composés de la famille générale (VI).

5

De manière avantageuse, un ou deux des groupements X3, X4 et X5 représente un atome d'hydrogène et au moins un des groupements X1, X3, X4 ou X5 est de la forme GR dans laquelle G est un atome d'oxygène et R est un groupement alkyle substitué par une sulfonamide telle que définie ci-dessus. Les composés de la formule (I) répondant à la précédente définition constituent les composés de la famille générale (VII).

10

De manière avantageuse, X4 est un groupement thionitroso ou un groupement $-R_4$ ou un groupement répondant à la formule $-G_4-R_4$. Les dérivés de la formule (I) dans lesquels X4 répond à la précédente définition représentent les dérivés de formule générale (VIII) dans laquelle G4 et R4 sont tels que définis précédemment.

15

De manière avantageuse, X2 est un groupement thionitroso ou un groupement hydroxy ou un groupement alkyloxy ou un groupement thiol ou un groupement alkylthio. Les dérivés de la formule (I) dans lesquels X2 répond à la précédente définition représentent les dérivés de formule générale (IX).

20

D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (X) telle que X4 est un groupement thionitroso ou un groupement $-R_4$ ou un groupement répondant à la formule $-G_4-R_4$ et X2 est un groupement thionitroso ou un groupement hydroxy ou un groupement alkyloxy ou un groupement thiol ou un groupement alkylthio, G4 et R4 étant tels que définis précédemment.

25

D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XI) telle que X1 représente un groupement $-R_1$ ou un groupement répondant à la formule $-G_1-R_1$, avec R1 étant un groupement alkyle substitué par

30

un groupement faisant partie du groupe 1 et G1 et le substituant du groupe 1 étant tels que définis précédemment.

5 Plus préférentiellement, un autre objet de l'invention concerne les dérivés de la formule (XI) tels que décrits précédemment, caractérisés en ce que X1 est un groupement -G1-R1.

10 Encore plus préférentiellement, un autre objet de l'invention concerne les dérivés de la formule (XI) tels que décrits précédemment, caractérisés en ce que X1 est un groupement -G1-R1 dans lequel G1 est un atome d'oxygène.

15 D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XII) telle que X1 représente un groupement -R1 ou un groupement répondant à la formule -G1-R1, avec R1 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 2 et G1 et le substituant du groupe 2 étant tels que définis précédemment.

20 D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XIII) telle que X3 représente un groupement -R3 ou un groupement répondant à la formule -G3-R3, avec R3 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 1 et G3 et le substituant du groupe 1 étant tels que définis précédemment.

25 D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XIV) telle que X3 représente un groupement -R3 ou un groupement répondant à la formule -G3-R3, avec R3 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 2 et G3 et le substituant du groupe 2 étant tels que définis précédemment.

30 D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XV) telle que X4 représente un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule -G4-R4 avec R4 étant un groupement alkyle substitué par

un groupement faisant partie du groupe 1 et G4 et le substituant du groupe 1 étant tels que définis précédemment.

5 Plus préférentiellement, un autre objet de l'invention concerne des dérivés de la formule (XV) tels que décrits précédemment, caractérisés en ce que X4 est un groupement -G4-R4.

10 Encore plus préférentiellement, un autre objet de l'invention concerne des dérivés de la formule (XV) tels que décrits précédemment, caractérisés en ce que X4 est un groupement -G4-R4 dans lequel G4 est un atome d'oxygène.

15 Encore plus préférentiellement, un autre objet de l'invention concerne des dérivés de la formule (XV) tels que décrits précédemment, caractérisés en ce que X4 est un groupement -G4-R4 dans lequel G4 est un atome d'oxygène, et X3 ou X5 représente respectivement R3 ou G3R3, d'une part, et R5 ou G5R5, d'autre part, avec R3 ou R5 étant des groupements alkyles portant un substituant du groupe 1, ledit substituant du groupe 1 étant tel que défini précédemment.

20 D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XVI) telle que X4 représente un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule -G4-R4 avec R4 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 2 et G4 le substituant du groupe 2 étant tels que définis précédemment.

25 D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XVII) telle que X1 représente un halogène.

30 D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XVIII) telle que X1 représente un groupement -R1 avec R1 étant un groupement alkyle de C1 à C4 substitué ou non par au moins un groupement faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2 définis ci-dessus.

D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XIX) telle que X1 représente un groupement $-G1R1$ avec R1 étant un groupement alkyle de C1 à C3 substitué ou non par au moins un groupement faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2 définis ci-dessus.

D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XX) telle que X1 représente un groupement $-R1$ avec R1 étant un groupement alkyle de C5 à C24 substitué ou non par au moins un groupement faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2 définis ci-dessus.

D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XXI) telle que X1 représente un groupement $-G1R1$ avec R1 étant un groupement alkyle de C4 à C24 substitué ou non par au moins un groupement faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2 définis ci-dessus.

D'autres dérivés avantageux de la formule (I) de l'invention ont une formule générale (XXII) telle que X6 représente un atome d'oxygène.

Un autre objet de l'invention concerne des dérivés de la formule (I) tels que décrits précédemment, caractérisés en ce que X4 est un groupement $-G4-R4$, R4 est tel que défini précédemment et X3 ou X5 représentent respectivement R3 ou G3R3, d'une part, et R5 ou G5R5, d'autre part, avec R3 ou R5 qui représente un groupement alkyle portant un substituant du groupe 1, ledit substituant du groupe 1 étant tel que défini précédemment.

Un autre objet de l'invention concerne les dérivés de formule (I) dans laquelle X1, X3, X4 ou X5 représente $OC(CH_3)_2COOR_6$ avec R6 étant tel que défini précédemment.

Un autre objet de l'invention concerne les dérivés de formule (I) dans laquelle X1, X3, X4 ou X5 représente $SC(CH_3)_2COOR_6$ avec R6 étant tel que défini précédemment.

Selon la présente invention, le terme "alkyle" désigne un radical hydrocarboné saturé, linéaire, ramifié ou cyclique, halogéné ou non, ayant plus particulièrement de 1 à 24, de préférence 1 à 10, atomes de carbone tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle. Les groupes comportant un ou deux atomes de carbone ou comportant de deux à sept atomes de carbone sont particulièrement préférés. Les groupes méthyle et éthyle sont tout particulièrement préférés.

Le terme thionitroso fait référence à un groupement nitroso lié au cycle aromatique par l'intermédiaire d'un atome de soufre.

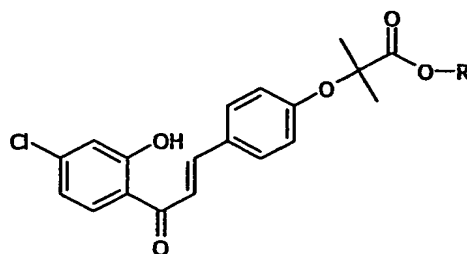
Le terme halogène représente un atome de chlore ou un atome de brome ou un atome d'iode ou un atome de fluor.

Le terme alkyloxy fait référence à une chaîne alkyle liée au cycle par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène. La chaîne alkyle répond à la définition précédemment énoncée.

Le terme alkylthio fait référence à une chaîne alkyle liée au cycle aromatique par l'intermédiaire d'un atome de soufre (liaison thioéther). La chaîne alkyle répond à la définition précédemment énoncée.

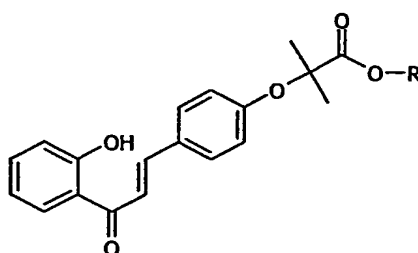
Selon un mode particulier de l'invention, les composés préférés sont indiqués ci-dessous avec les formules qui leur sont associées :

le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]- 3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]- 3-[4-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one:



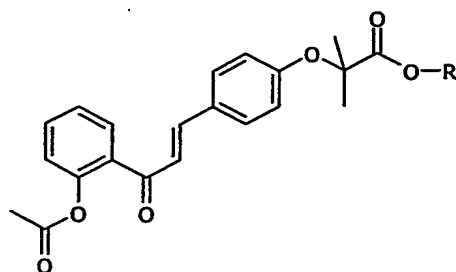
R = -H, -CH(CH₃)₂

le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one et le
1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-*isopropyloxy*carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-
èn-1-one



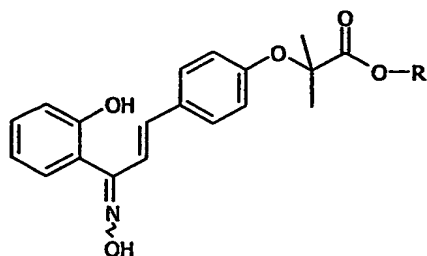
R = -H, -CH(CH₃)₂

le 1-[2-méthylcarbonyloxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-
èn-1-one et le 1-[2-méthylcarbonyloxyphényl]-3-[4-*isopropyloxy*carbonyldiméthyl
méthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one:



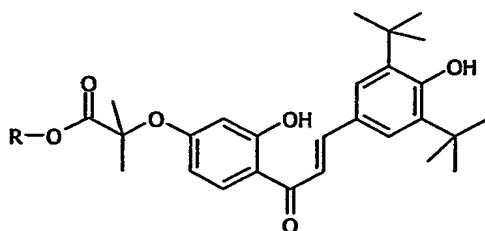
R = -H, -CH(CH₃)₂

le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-1-
hydroxyiminoprop-2-ène et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-
*isopropyloxy*carbonyldiméthylméthyloxyphényl]-1-hydroxyiminoprop-2-ène:



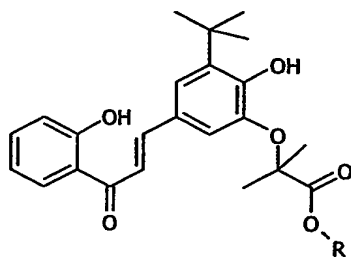
R = -H, -CH(CH₃)₂

le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-di*tert*butyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-éthylloxycarbonyl diméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-di*tert*butyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxy-4-éthoxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-di*tert*iobutyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one :



R = -H, -CH(CH₃)₂, -C₂H₅

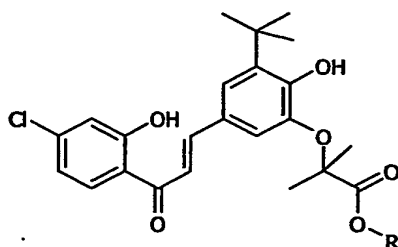
le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-carboxydiméthylméthyloxy-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-*isopropyl*oxycarbonyldiméthylméthyloxy-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one:



R = -H, -CH(CH₃)₂

le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3-carboxydiméthylméthyloxy-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthyloxy-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one:

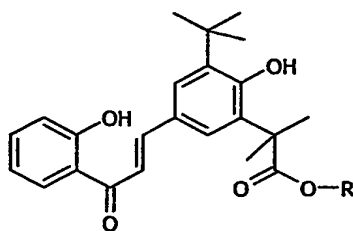
5



R = -H, -CH(CH₃)₂

le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-carboxydiméthylméthyl-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthyl-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one:

10

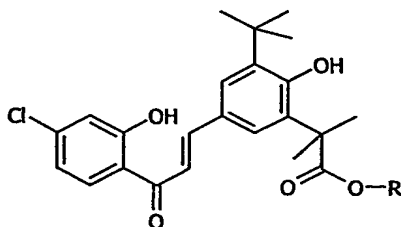


R = -H, -CH(CH₃)₂

15

le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3-carboxydiméthylméthyl-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthyl-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one:

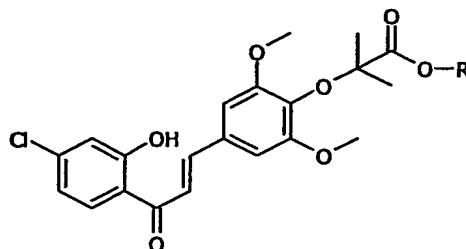
20



$R = -H, -CH(CH_3)_2$

le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-isopropyloxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one:

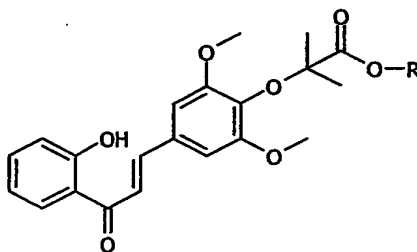
5



$R = -H, -CH(CH_3)_2$

10

le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-isopropyloxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one:

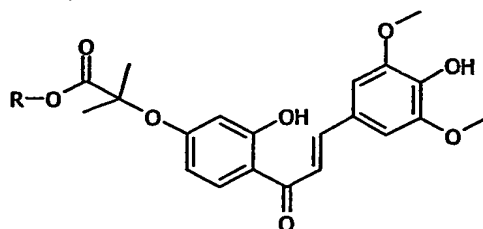


15

$R = -H, -CH(CH_3)_2$

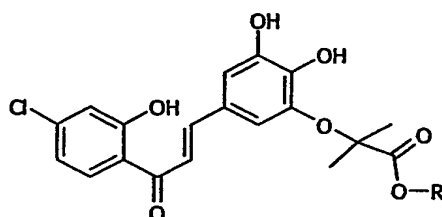
le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxy-4-isopropyloxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one:

20



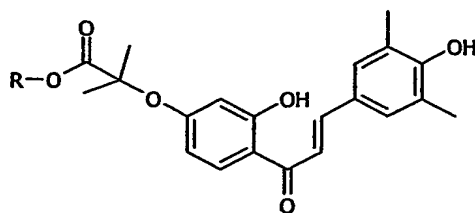
R = -H, -CH(CH₃)₂

le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]- 3-[3,4-dihydroxy-5-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]- 3-[3,4-dihydroxy-5-*isopropyl*oxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]-2-propen-1-one:



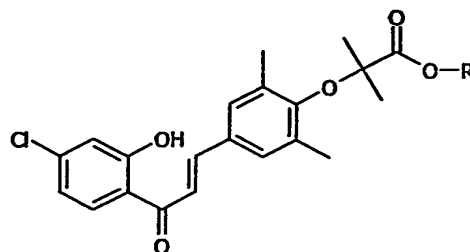
R = -H, -CH(CH₃)₂

le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]- 3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxy-4-*isopropyl*oxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]- 3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one:



R = -H, -CH(CH₃)₂

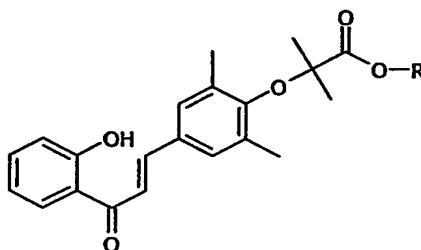
le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyl oxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-*isopropyl*oxycarbonyldiméthylméthyl oxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé-15) :



R = -H, -CH(CH₃)₂

et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-isopropoxyloxycarbonyl diméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one:

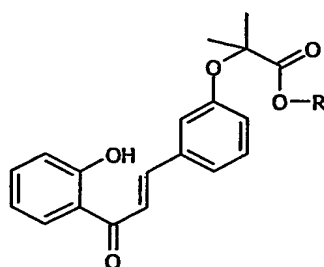
5



R = -H, -CH(CH₃)₂

et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-isopropoxyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one:

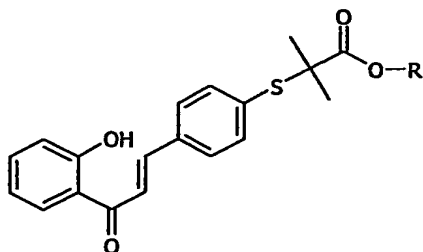
10



R = -H, -CH(CH₃)₂

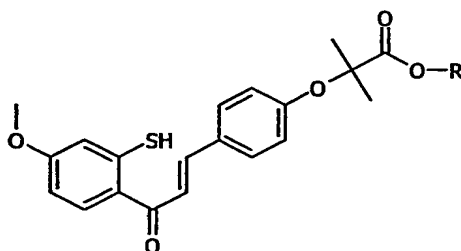
15

le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-isopropoxyloxycarbonyldiméthylméthylthiophényl]prop-2-èn-1-one (composé-18) :



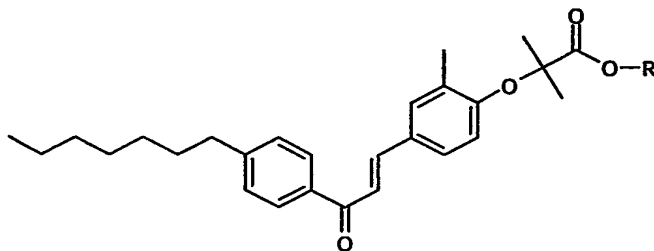
R = -H, -CH(CH₃)₂

le 1-[2-mercapto-4-méthyloxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[2-mercapto-4-méthyloxyphényl]-3-[4-isopropyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one:



R = -H, -CH(CH₃)₂

le 1-[4-heptylphényl]-3-[3-méthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one et le 1-[4-heptylphényl]-3-[3-méthyl-4-isopropyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one:



R = -H, -CH(CH₃)₂

le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-dibromo-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one,

le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[3-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one,

le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one,

le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one

- le 1-[2,4-dihydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
tertibutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
5 le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
isopropyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-
èn-1-one
le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-chlorophényl]prop-2-èn-
10 1-one
le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[4-chloro-2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]prop-2-èn-
1-one
le 1-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-
15 èn-1-one
le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-chlorophényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[2-hydroxy-4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
20 carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
tertibutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
25 isopropyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-
2-èn-1-one
le 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
tertibutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
30 le 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-
èn-1-one
le 1-[4-hexyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
tertibutyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one

le 1-[4-hexyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-
èn-1-one

le 2-(3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl)-7-chloro-4H-
1-benzopyran-4-one

5 le 2-(3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl)-7-chloro-4H-1-benzopyran-
4-one

le 1-[2-méthyloxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one

10 le 1-[2-méthyloxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one

le 1-[4-heptylphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one

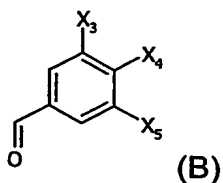
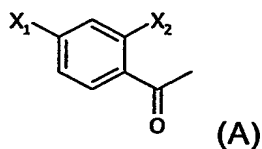
le 1-[4-heptylphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-
èn-1-one

15 le 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one

le 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxy
diméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one

20 le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
isopropylloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one.

Le procédé de la présente invention comprend une mise en contact en
milieu basique ou en milieu acide d'au moins un composé de formule (A) avec au
moins un composé de formule (B), les formules (A) et (B) étant :



formules dans lesquelles X1, X2, X3, X4 et X5 ont les définitions données précédemment.

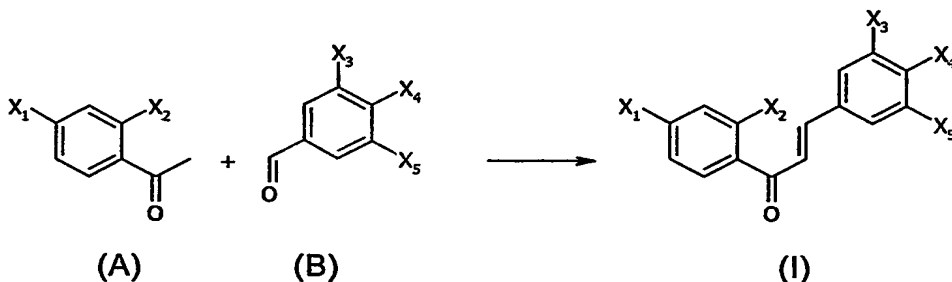
Les conditions de mise en œuvre de cette réaction en milieu acide ou basique sont à la portée de l'homme du métier et peuvent varier dans une large mesure.

La mise en contact de ces deux composés est avantageusement réalisée de manière stœchiométrique. Elle est réalisée de préférence à une température ambiante (entre environ 18°C et 25°C) et à pression atmosphérique.

En milieu basique, la réaction est de préférence réalisée en présence d'une base forte, tel qu'un hydroxyde de métal alcalin, comme l'hydroxyde de sodium ou un alcoolate de métal alcalin comme l'éthylate de sodium.

En milieu acide, la réaction est de préférence réalisée en présence d'un acide fort, tel que l'acide chlorhydrique.

Le schéma réactionnel peut être représenté comme suit :



La synthèse en milieu basique peut être réalisée de la façon suivante :

La cétone (composé (A)) à 1 équivalent-molaire et l'aldéhyde (composé (B)) à 1 équivalent-molaire sont solubilisés dans une solution hydroalcoolique d'hydroxyde de sodium à 20 équivalents-molaire. L'ensemble est agité pendant environ 18 heures à température ambiante (entre 18 et 25°C). Le milieu est ensuite acidifié

(pour atteindre en particulier un pH d'environ 2) notamment avec de l'acide chlorhydrique.

La 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substituée attendue peut être obtenue par précipitation ou extraction solide/liquide après évaporation du milieu réactionnel.

5 Elle peut être ensuite purifiée par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

La synthèse en milieu acide peut être réalisée de la façon suivante :

10 La cétone (composé (A)) à 1 équivalent-molaire et l'aldéhyde (composé (B)) à 1 équivalent-molaire sont solubilisés dans une solution d'éthanol saturée d'acide chlorhydrique gazeux. L'ensemble est agité à température ambiante pendant environ 6 heures, le solvant est éliminé, notamment par évaporation sous pression réduite. La 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substituée est purifiée, notamment par
15 chromatographie sur gel de silice.

Le procédé de préparation des composés de formule (I) permet de préparer des composés appelés ci-dessous matières premières et composés intermédiaires. La présente invention a également pour objet certaines matières
20 premières et composés intermédiaires obtenus dans le cadre de la présente invention.

Ces composés (matières premières et intermédiaires) sont plus particulièrement choisis parmi :

25 le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 1),

le 4-Ethylloxycarbonyl diméthylméthylthiocétophénone (matière première 12)

le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 2)

30 le 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 3)

le 1-[4-hexyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 4)

le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one
(composé intermédiaire 5)

le 2-(3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl)-7-chloro-4H-1-benzopyran-4-one (composé
intermédiaire 6)

5 le 1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
hydroxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 7)

le 1-[4-heptylphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé
intermédiaire)

10 le 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé
intermédiaire 8)

Un autre objet de la présente invention concerne toute composition
pharmaceutique comprenant dans un support acceptable sur le plan
pharmaceutique au moins un composé de formule (I) tel que décrit ci-dessus.

15 Il s'agit avantageusement d'une composition pharmaceutique pour le
traitement ou la prophylaxie des pathologies vasculaires cérébrales et plus
particulièrement de l'ischémie cérébrale ou des accidents vasculaires cérébraux. Il
a en effet été trouvé de manière surprenante que les composés de formule (I)
20 possédaient à la fois des propriétés d'activateurs PPAR, d'antioxydants et d'anti-
inflammatoires et possédaient une activité prophylactique et neuroprotective aiguë
de l'ischémie cérébrale.

25 L'invention concerne également l'utilisation d'un composé tel que défini ci-
avant pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à la mise
en œuvre d'une méthode de traitement ou de prophylaxie du corps humain ou
animal.

30 L'invention concerne également l'utilisation pour la préparation d'une
composition pharmaceutique destinée à traiter de manière curative ou préventive
des pathologies vasculaires cérébrales et plus particulièrement l'ischémie
cérébrale, d'un composé de formule (I), y compris les composés de formule
générale (I) dans laquelle :

- X_1 , X_2 , X_3 et X_5 représentent simultanément un atome d'hydrogène, X_6 représente un atome d'oxygène et X_4 représente un groupement de formule $-O-CR_8R_9-COOR_{10}$, avec R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent un radical alkyle de C1 à C2, et R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7,

- X_2 , X_3 et X_5 représentent simultanément un atome d'hydrogène, X_1 représente un atome d'halogène ou un radical R1 ou $-G1R1$, où R1 représente un radical alkyle non substitué de C1 à C2 et G1 représente un atome d'oxygène, X_6 représente un atome d'oxygène et X_4 représente un groupement de formule $-O-CR_{11}R_{12}-COOR_{10}$, avec R_{11} et R_{12} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C2, et R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7 et

- X_2 représente un atome d'hydrogène et X_1 représente $-G1R1$ où G1 représente un atome d'oxygène et R1 représente CH_2COOH .

L'invention concerne également une méthode de traitement des pathologies vasculaires cérébrales et plus particulièrement de l'ischémie cérébrale, comprenant l'administration à un sujet, notamment humain, d'une dose efficace d'un composé ou d'une composition pharmaceutique tels que définis ci-avant, y compris les composés de formule générale (I) dans laquelle :

- X_1 , X_2 , X_3 et X_5 représentent simultanément un atome d'hydrogène, X_6 représente un atome d'oxygène et X_4 représente un groupement de formule $-O-CR_8R_9-COOR_{10}$, avec R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent un radical alkyle de C1 à C2, et R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7,

- X_2 , X_3 et X_5 représentent simultanément un atome d'hydrogène, X_1 représente un atome d'halogène ou un radical R1 ou $-G1R1$, où R1 représente un radical alkyle non substitué de C1 à C2 et G1 représente un atome d'oxygène, X_6 représente un atome d'oxygène et X_4 représente un groupement de formule $-O-CR_{11}R_{12}-COOR_{10}$, avec R_{11} et R_{12} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C2, et R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7, et

- X_2 représente un atome d'hydrogène et X_1 représente -G1R1 où G1 représente un atome d'oxygène et R1 représente CH_2COOH .

De préférence, la méthode de traitement des pathologies vasculaires
5 cérébrales et plus particulièrement de l'ischémie cérébrale, comprend l'administration à un sujet, notamment humain, d'une dose efficace d'un composé de formule (I) ou d'une composition pharmaceutique tels que définis ci-avant, à l'exclusion des composés de formule générale (I) dans laquelle :

- X_1 , X_2 , X_3 et X_5 représentent simultanément un atome d'hydrogène, X_6
10 représente un atome d'oxygène et X_4 représente un groupement de formule $-\text{O}-\text{CR}_8\text{R}_9-\text{COOR}_{10}$, avec R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent un radical alkyle de C1 à C2, et R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7,

- X_2 , X_3 et X_5 représentent simultanément un atome d'hydrogène, X_1 représente
15 un atome d'halogène ou un radical R1 ou -G1R1, où R1 représente un radical alkyle non substitué de C1 à C2 et G1 représente un atome d'oxygène, X_6 représente un atome d'oxygène et X_4 représente un groupement de formule $-\text{O}-\text{CR}_{11}\text{R}_{12}-\text{COOR}_{10}$, avec R_{11} et R_{12} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C2, et R_{10} représente un atome
20 d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7, et

- X_2 représente un atome d'hydrogène et X_1 représente -G1R1 où G1 représente un atome d'oxygène et R1 représente CH_2COOH .

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention comprennent
25 avantageusement un ou plusieurs excipients ou véhicules, acceptables sur le plan pharmaceutique. On peut citer par exemple des solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Les compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants,
30 stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des formulations (liquides et/ou injectables et/ou solides) sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia,

etc.. Les compositions peuvent être formulées sous forme de suspension injectable, de gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise
5 avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être injectés par voie orale ou systémique, comme par exemple par voie intraveineuse, intra-
10 musculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc.. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple. Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie, du mode
15 d'administration, etc.. Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 1 µg et 2g /administration, préférentiellement de 0,1 mg à 1 g /administration. Les administrations peuvent être quotidiennes ou répétées plusieurs fois par jour, le cas échéant. D'autre part, les compositions selon l'invention peuvent comprendre, en outre, d'autres agents ou principes actifs.

20 **LEGENDES DES FIGURES**

Figure 1-1, 1-2, 1-3 : Evaluation des propriétés antioxydantes des composé 2, composé 3, composé 12, composé 14 et composé 17 sur l'oxydation des LDL par le cuivre (Cu)
25

Sur la figure 1-1, sont représentés les résultats de l'expérience mesurant la formation de diènes conjugués en fonction du temps. On peut observer que l'incubation des LDL avec les composés testés à la concentration de 10^{-4} M retarde
30 la formation de diènes conjugués. La Lag-Phase est de 111 minutes pour le cuivre seul alors que ce délai d'apparition des diènes conjugués est respectivement de 132, 145, 134 et 203 minutes lorsque les LDL sont incubées avec les composé 3, composé 12, composé 14, composé 17. La Lag-Phase est supérieure à 480

minutes dans le cas où les LDL sont incubées avec le composé 2. Ce retard de formation de diènes conjugués est caractéristique de produits antioxydants.

La figure 1-2 représente la vitesse de formation des diènes en fonction des différents traitements. L'incubation des composés avec les LDL en présence de cuivre ralentit la vitesse de formation des diènes conjugués. La vitesse de formation des diènes conjugués est de 2 nmol/min/mg de LDL avec le cuivre seul, elle est de 1, 7 nmol/min/mg de LDL lorsque les LDL sont incubées en présence du composé 17 à 10^{-4} M, cette vitesse est non déterminée avec le composé 2 à 10^{-4} M (non mesurable car trop faible),

La figure 1-3 représente la quantité maximum de diènes conjugués formés au cours du temps. L'incubation des LDL avec le cuivre entraîne la formation 348 nmol/mg de LDL de diènes conjugués, l'incubation avec le composé 2 à 10^{-4} M diminue de 84% la formation de diènes conjugués (54.4 nmol/mg de LDL). Cette concentration est respectivement de 303 nmol/mg de LDL et 327 nmol/mg de LDL en présence des composés 3 et 17.

Figure 1-4, 1-5, 1-6 : Evaluation des propriétés antioxydantes des composé 18, composé 19, composé 21 et composé 22 sur l'oxydation des LDL par le cuivre (Cu)

Sur la figure 1-4, on peut observer que l'incubation des LDL avec les composés testés à la concentration de 10^{-4} M retarde la formation de diènes conjugués. La Lag-Phase est de 178 minutes pour le cuivre seul alors que ce délai d'apparition des diènes conjugués est respectivement de 241, 182 et 241 minutes (de la mesure expérimentale) lorsque les LDL sont incubées avec les composé 18, composé 19, ou le composé 22. Elle est supérieure à 480 minutes dans le cas où les LDL sont incubées avec le composé 21. Ce retard de formation de diènes conjugués est caractéristique de produits antioxydants.

La figure 1-5 représente la vitesse de formation des diènes en fonction des différents traitements. La vitesse de formation des diènes conjugués est de 1,6

nmol/min/mg de LDL avec le cuivre seul, elle est de 1,4 nmol/min/mg de LDL lorsque les LDL sont incubées en présence des composés 18 à 10^{-4} M et 1,3 nmol/min/mg de LDL lorsque les LDL sont incubées en présence des composés 22, cette vitesse est non déterminée avec le composé 21 à 10^{-4} M (non mesurable car trop faible).

La Figure 1-6 représente la quantité maximum de diènes conjugués formée au cours du temps. L'incubation des LDL avec le cuivre entraîne la formation de 353 nmol/mg de LDL de diènes conjugués. L'incubation avec le composé 21 à 10^{-4} M inhibe la formation de diènes conjugués. En présence des composés 18, 19 et 22, elle est respectivement de 305 nmol/mg de LDL, 345 nmol/mg de LDL et 345 nmol/mg de LDL.

Figures 1-7, 1-8: Evaluation des propriétés antioxydantes des composé 25 et composé 29 sur l'oxydation des LDL par le cuivre (Cu)

Sur la figure 1-7 sont représentés les résultats de l'expérience mesurant la formation de diènes conjugués en fonction du temps. On peut observer que l'incubation des LDL avec les composés testés à la concentration de 10^{-4} M retarde la formation de diènes conjugués. La Lag-Phase est de 82 minutes pour le cuivre seul alors que ce délai d'apparition des diènes conjugués est respectivement de 120 et 135 minutes (de la mesure expérimentale) lorsque les LDL sont incubées avec les composé 25 et avec le composé 29.

La figure 1-8 représente la quantité maximum de diènes conjugués formée au cours du temps. L'incubation des LDL avec le cuivre entraîne la formation de 393 nmol/mg de LDL de diènes conjugués. En présence du composé 25 elle est de 378 nmol/mg de LDL.

Figures 1-9, 1-10, 1-11 : Evaluation des propriétés antioxydantes des composé 31, composé 33 et composé 35 sur l'oxydation des LDL par le cuivre (Cu)

Sur la figure 1-9 sont représentés les résultats de l'expérience mesurant la formation de diènes conjugués en fonction du temps. On peut observer que l'incubation des LDL avec les composés testés à la concentration de 10^{-4} M retarde la formation de diènes conjugués. La Lag-Phase est de 80 minutes pour le cuivre seul alors que ce délai d'apparition des diènes conjugués est respectivement de 139, 247 et 149 minutes (de la mesure expérimentale) lorsque les LDL sont incubées avec les composé 31, composé 33 et le composé 35. Ce retard de formation de diènes conjugués est caractéristique de produits antioxydants.

La figure 1-10 représente la vitesse de formation des diènes en fonction des différents traitements. L'incubation des composés avec les LDL en présence de cuivre ralentit la vitesse de formation des diènes conjugués. La vitesse de formation des diènes conjugués est de 1,9 nmol/min/mg de LDL avec le cuivre seul, elle est de 1,6 nmol/min/mg de LDL lorsque les LDL sont incubées en présence des composés 31 à 10^{-4} M et 0,8 nmol/min/mg de LDL lorsque les LDL sont incubées en présence du composé 33 et 1,5 nmol/min/mg de LDL lorsque les LDL sont incubées en présence du composé 35.

La Figure 1-11 représente la quantité maximum de diènes conjugués formée au cours du temps. L'incubation des LDL avec le cuivre entraîne la formation de 298 nmol/mg de LDL de diènes conjugués, en présence du composé 33 elle est de 257 nmol/mg de LDL.

Figures 1-12, 1-13, 1-14 : Evaluation des propriétés antioxydantes des composé 37, composé 38 et composé 41 sur l'oxydation des LDL par le cuivre (Cu)

Sur la figure 1-12 sont représentés les résultats de l'expérience mesurant la formation de diènes conjugués en fonction du temps. On peut observer que l'incubation des LDL avec les composés testés à la concentration de 10^{-4} M retarde la formation de diènes conjugués. La Lag-Phase est de 120 minutes pour le cuivre seul alors que ce délai d'apparition des diènes conjuguées est respectivement de 196, 284 et 411 minutes (de la mesure expérimentale) lorsque les LDL sont incubées avec les composé 37, composé 38 et le composé 41.

La figure 1-13 représente la vitesse de formation des diènes en fonction des différents traitements. L'incubation des composés avec les LDL en présence de cuivre ralentit la vitesse de formation des diènes conjugués. La vitesse de formation des diènes conjugués est de 1,8 nmol/min/mg de LDL avec le cuivre seul, elle est de 1,49 nmol/min/mg de LDL lorsque les LDL sont incubées en présence des composés 37 à 10^{-4} M et 0,71 de LDL nmol/min/mg lorsque les LDL sont incubées en présence des composés 38 et 0,54 nmol/min/mg de LDL lorsque les LDL sont incubées en présence des composés 41.

La Figure 1-14 représente la quantité maximum de diènes conjugués formée au cours du temps. L'incubation des LDL avec le cuivre entraîne la formation de 372 nmol/mg de LDL de diènes conjugués. En présence des composés 37, 38 et 41, elle est respectivement de 338 nmol/mg de LDL, 244 nmol/mg de LDL et 71 nmol/mg de LDL.

Le retard de formation de diènes conjugués, la diminution de la vitesse de formation des diènes et la diminution de la quantité totale de diènes formés sont caractéristiques de produits antioxydants.

Figures 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6 : Evaluation des propriétés d'agoniste PPAR α des composés selon l'invention avec le système de transactivation PPAR α /Gal4.

Les cellules RK13 sont incubées avec différents composés aux concentrations suivantes 10, 30 et 100 μ M ou 1, 10 et 100 μ M pendant 24h. Les résultats sont représentés par le facteur d'induction (signal luminescent par rapport aux cellules non traitées) en fonction des différents traitements. Plus le facteur d'induction est élevé meilleure est la propriété d'agoniste pour PPAR α .

Figure 2-1 :

Les résultats montrent les facteurs d'induction des composé 3, composé 4, composé 7, composé 8 et composé 9. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau 2-1.

Composé	Concentration	Facteur d'induction
Cp3	10µM	30,12
	30µM	27,27
	100µM	25,84
Cp4	10µM	3,99
	30µM	22,15
	100µM	61,07
Cp7	10µM	36,48
	30µM	50,37
	100µM	37,84
Cp8	10µM	0,62
	30µM	1,27
	100µM	9,98
Cp9	10µM	2,11
	30µM	5,00
	100µM	28,19

Tableau 2-1

Les résultats montrent que le composé 3 permet l'induction d'un facteur maximal de 27 à la concentration de 30µM, le composé 4 a un facteur d'induction maximal de 60 à 100 µM, de 22 à 30 µM et de 4 à 10 µM. Le composé 7 a un facteur d'induction maximal de 50 à 100µM. Le composé 8 active le système avec un facteur d'induction maximal de 10 pour la concentration de 100 µM. Le composé 9 possède un facteur d'induction de 28 pour la plus forte concentration 100 µM.

Figure 2-2 :

Les résultats montrent les facteurs d'induction des composés composé 11, composé 12, composé 13, composé 14 et composé 17. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau 2-2.

Composé	Concentration	Facteur d'induction
Cp11	1 μ M	1,20
	10 μ M	1,39
	100 μ M	10,19
Cp12	1 μ M	1,12
	10 μ M	8,45
	100 μ M	22,54
Cp13	1 μ M	1,20
	10 μ M	1,10
	100 μ M	1,5
Cp14	1 μ M	1,25
	10 μ M	1,36
	100 μ M	1,38
Cp17	1 μ M	79,76
	10 μ M	85,69
	100 μ M	13,80

Tableau : 2-2

Les résultats montrent que le composé 11 permet l'induction d'un facteur maximal de 10 à 100 μ M, le composé 12 a un facteur d'induction maximal de 22 à 100 μ M, de 8 à 30 μ M et de 1 à 10 μ M. Les composés 13 et 14 ont des facteurs d'induction compris entre 1,1 et 1,5 pour les différentes concentrations testées. Le composé 17 active le système avec un facteur d'induction maximal de 85 pour la concentration de 10 μ M et un facteur d'induction minimal de 13,8 pour la concentration de 100 μ M.

Figure : 2-3

Les résultats montrent les facteurs d'induction des composé 19, composé 20, composé 21, composé 22 . Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau 2-3.

Composé	Concentration	Facteur d'induction
Cp19	1 μ M	1,20
	10 μ M	15,62
	100 μ M	0,07
Cp20	1 μ M	21,50
	10 μ M	53,45
	100 μ M	1,22
Cp21	1 μ M	0,78
	10 μ M	1,10
	100 μ M	22,80
Cp22	1 μ M	2,40
	10 μ M	49,49
	100 μ M	2,73

Tableau : 2-3

Les résultats montrent que le composé 19 permet l'induction d'un facteur maximal de 15,6 à 10 μ M, le composé 20 a un facteur d'induction maximal de 53 à 10 μ M. Le composés 21 a des facteurs d'induction compris entre 0,8 et 22 pour les différentes concentrations testées. Le composé 22 active le système avec un facteur d'induction maximal de 50 pour la concentrations de 10 μ M.

Figure : 2-4

Les résultats montrent les facteurs d'induction des composé 23, composé 24, composé 25, composé 26, composé 29. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau 2-4.

Composé	Concentration	Facteur d'induction
Cp23	1 μ M	1,55
	10 μ M	3,67
	100 μ M	0,12
Cp24	1 μ M	2,06
	10 μ M	11,62
	100 μ M	0,00
Cp25	1 μ M	13,48
	10 μ M	21,03
	100 μ M	7,01
Cp26	1 μ M	1,75
	10 μ M	7,85
	100 μ M	1,08
Cp29	1 μ M	28,36
	10 μ M	25,26
	100 μ M	0,27

Tableau 2-4

Le composé 23 a un facteur d'induction maximal de 3,6 à 10 μ M, le composé 24 a un facteur d'induction maximal de 11 à 10 μ M. Le composé 25 active le système avec des facteurs compris entre 7 et 21 selon les concentrations testées. Le composé 26 a un facteur d'induction maximal de 7,8 pour la concentrations de 10 μ M. le composé 29 a des facteurs d'induction de 28 et 25 pour les concentrations de 1 et 10 μ M respectivement.

Figure : 2-5

Les résultats montrent les facteurs d'induction des composé 31 et composé 33. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau 2-5.

Composé	Concentration	Facteur d'induction
Cp31	1 μ M	3,77
	10 μ M	15,52
	100 μ M	1,21
Cp33	1 μ M	22,05
	10 μ M	44,52
	100 μ M	77,62

Tableau : 2-5

Le composé 31 active le système avec un facteur d'induction de 15,5 à la concentration de 10 μ M. Les facteurs d'induction observés pour le composé 33 sont de 22, 44 et 77 pour les concentration de 1, 10 et 100 μ M respectivement.

Figure : 2-6

Les résultats montrent les facteurs d'induction des composé 37, composé 38, composé 41. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau 2-6.

Composé	Concentration	Facteur d'induction
Cp37	1 μ M	24,55
	10 μ M	27,83
	100 μ M	0,02
Cp38	1 μ M	14,70
	10 μ M	22,22
	100 μ M	0,311
Cp41	1 μ M	34,61
	10 μ M	31,18
	100 μ M	3,39

Tableau : 2-6

Les facteurs d'induction maximum pour les composés 37, 38 et 41 sont respectivement de 27, 22 et 31, ils sont observés pour la concentration de 10 μ M.

Ces résultats montrent que les composés selon l'invention testés possèdent la propriété de ligand vis-à-vis de PPAR α et permettent aussi son activation au niveau transcriptionnel.

Figure 2-7 : Evaluation des propriétés d'agoniste PPAR γ des composés selon l'invention avec le système de transactivation PPAR γ /Gal4.

Les cellules RK13 sont incubées avec différents composés aux concentrations suivantes 1, 10 et 100 μ M pendant 24h. Les résultats sont représentés par le facteur d'induction (signal luminescent par rapport aux cellules non traitées) en fonction des différents traitements. Plus le facteur d'induction est élevé meilleure est la propriété d'agoniste pour PPAR γ .

Les résultats de la figure montrent les facteurs d'induction des composé 17, composé 33, et composé 29. Les valeurs de ces facteurs d'induction sont notées dans le tableau 2-7.

	Composé	Facteur d'induction
Cp17	1 μ M	15,37
	10 μ M	24,92
	100 μ M	6,13
Cp33	1 μ M	15,65
	10 μ M	33,90
	100 μ M	45,58
Cp29	1 μ M	17,05
	10 μ M	33,89
	100 μ M	0,01

Tableau 2-7 :

Les résultats montrent que le composé 17 permet l'induction d'un facteur maximal de 25 à 10 μ M. Le composé 33 a un facteur d'induction maximal de 45,6 à 100 μ M et le composé 29 de 33,9 à la concentration de 10 μ M.

Ces résultats montrent que les composés selon l'invention testés possèdent la propriété de ligand vis-à-vis de PPAR γ et permettent aussi son activation au niveau transcriptionnel.

Figures 3-1 et figure 3-2 :

Evaluation des propriétés neuroprotectrices prophylactiques et en phase aiguë des composés selon l'invention.

Figure 3-1 : neuroprotection prophylactique.

Cette figure montre la taille de l'infarct en mm³ mesuré après l'occlusion intraluminale de l'artère moyenne cérébral pendant 60 minutes, reperfusion pendant 24 heures avant sacrifice. La figure 3-1 représente la taille de l'infarct obtenu avec trois groupes de souris C57 black/6. Deux de ces groupes d'animaux sont traités par gavage avec 200 mg par kg par jour de composé 15 ou 200 mg par kg par jour de composé 42 pendant 14 jours avant l'occlusion.

Cette figure permet de constater que la taille de l'infarct chez les animaux non traités est de 37 mm³ alors qu'elle est de 24 mm³ pour les animaux traités avec le composé 42 et de 32 mm³ avec le composé 15.

Figure 3-2 : neuroprotection aiguë.

La figure 3-2 représente la taille de l'infarct obtenu avec trois groupes de souris C57 black/6. Les animaux sont traités avec 200 mg par kg par jour de composé 15 ou 200 mg par kg par jour de composé 42 pendant 72 heures après l'occlusion.

Cette figure permet de constater que la taille de l'infarct total corrigé chez les animaux non traités est de 50 mm³ alors qu'elle est de 39 mm³ pour les animaux traités avec le composé 42 et de 43 mm³ avec le composé 15.

Les résultats présentés par les figures 3-1 et 3-2 montrent l'efficacité des composés en tant que composés neuroprotecteurs. Ils sont actifs en traitement prophylactique et en traitement de la phase aiguë.

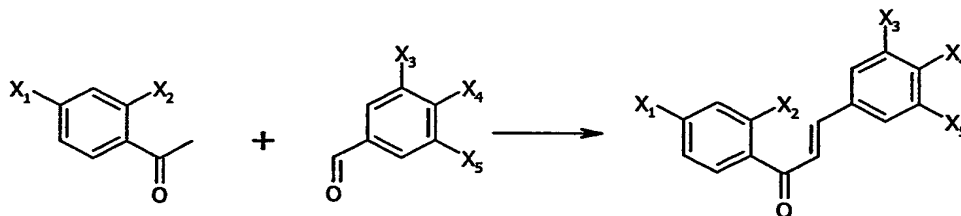
D'autres aspects et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

EXEMPLES

Les composés de l'invention sont préparés selon les méthodes générales décrites ci-dessous.

Description des méthodes générales de synthèse selon l'invention :

Synthèse de 1,3-diphénylprop-2-en-1-ones :



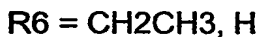
X1 = OH, Cl, Br, -SCH₃, -OC₆H₁₃, -C₇H₁₅, OC(CH₃)₂COOR₆, SC(CH₃)₂COOR₆,

X2 = H, O(2-phényl-4-H-1-benzopyran-4-one), OCH₃, OH

X4 = OH, Cl, Br, -SCH₃, OC(CH₃)₂COOR₆, SC(CH₃)₂COOR₆

X3 et X5 = CH₃, C(CH₃)₃, OCH₃,

OH, OC(CH₃)₂COOR₆

Méthode générale 1 :

5 Synthèse de 1,3-diphénylprop-2-en-1-ones en milieu acide :

10 La cétone (1 éq) et l'aldéhyde (1 éq) sont solubilisés dans une solution d'éthanol saturée d'acide chlorhydrique gazeux. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 6h puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. La 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one est purifiée par chromatographie sur gel de silice.

Méthode générale 2 :

Synthèse de 1,3-diphénylprop-2-en-1-ones en milieu basique :

15 La cétone (1 éq) et l'aldéhyde (1 éq) sont solubilisés dans une solution hydroalcoolique d'hydroxyde de sodium (20 éq). L'ensemble est agité 18 heures à température ambiante. Le milieu est acidifié (pH = 2) avec de l'acide chlorhydrique.

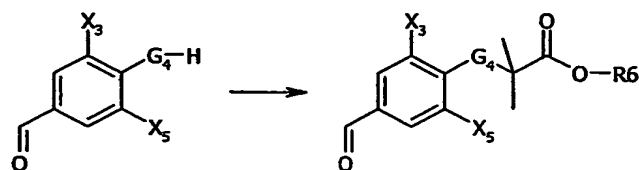
20 La 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one est obtenue par précipitation ou extraction solide liquide après évaporation du milieu réactionnel. Elle est purifiée par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

Méthode générale 3 :

25 Synthèse de 1,3-diphénylprop-2-en-1-ones substituées en présence d'éthylate de sodium :

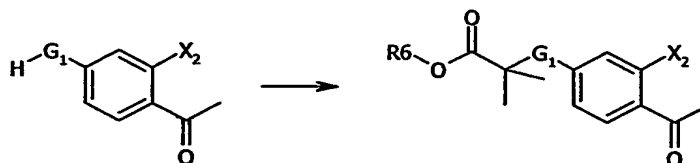
30 Le sodium (1 éq) est dissout dans l'éthanol absolu. La cétone (1 éq) et l'aldéhyde (1 éq) sont ajoutés. L'ensemble est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 12 heures puis une solution de soude 2N (5 éq) est ajoutée. L'ensemble est maintenu à 100°C pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est acidifié par addition d'un solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N. Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

O-Alkylation de phénols et S-alkylation de thiophénols

Méthode générale 4 :

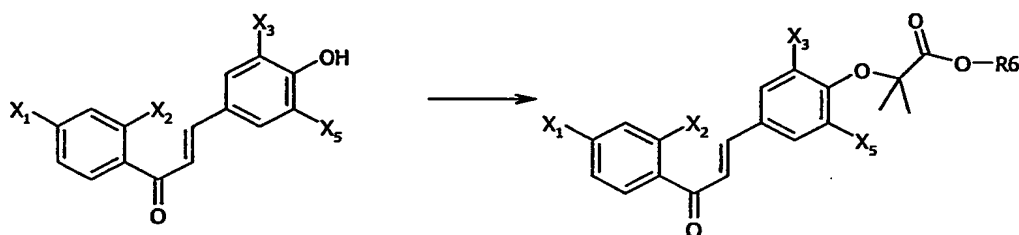
5

G4 = O, S
 X3, X5 = H, CH3, OCH3
 R6 = CH2CH3



10

G1 = O, S
 X2 = H, OH
 R6 = CH2CH3



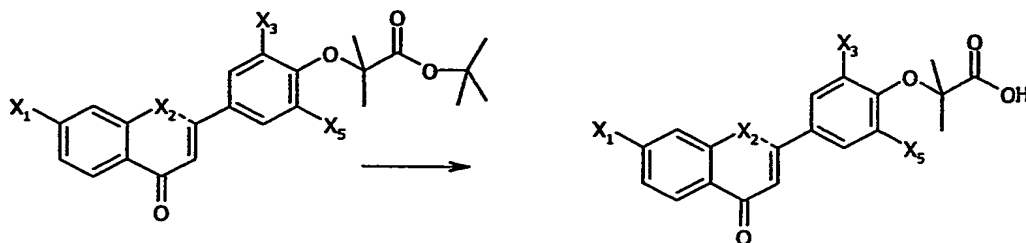
15

X1 = Cl, Br -SCH3, -OC6H13, -C7H15
 X2 = H, O(2-phényl-4-H-1-benzopyran-4-one), OCH3
 X3 et X5 = CH3
 R6 = CH2CH3, H

Le phénol (1 éq) est solubilisé dans l'acétonitrile, le dérivé halogéné (1 à 10 éq), puis le carbonate de potassium (5 éq) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est maintenu environ 10 heures sous vive agitation à reflux. Les sels sont éliminés par filtration, le solvant et l'excès de réactif sont éliminés par évaporation sous pression réduite, le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

25

Acidolyse d'esters tertibutyliques :Méthode générale 5 :



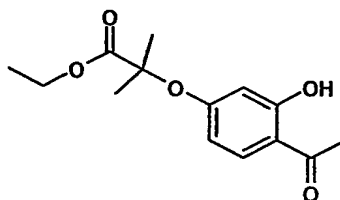
X3 et X5 = CH₃,
 X2 = H, O(2-phényl-4-H-1-benzopyran-4-one), OCH₃
 , X1 = Cl, Br, -SCH₃, OC₆H₁₃, -C₇H₁₅

L'ester tertibutylique (1 éq) est solubilisé dans du dichlorométhane, l'acide trifluoroacétique (10 éq) est additionné, l'ensemble est maintenu 12 heures sous agitation à température ambiante. Le produit formé est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

Synthèse des matières premières servant à la synthèse des composés selon l'invention :

Matière première 1 :

2'-Hydroxy-4'-(éthoxycarbonyldiméthylméthoxy)acétophénone :

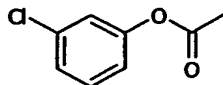


Ce composé est synthétisé à partir de 2',4'-dihydroxyacétophénone et de bromoisobutyrate d'éthyle (1 éq) selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

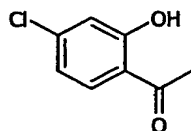
RMN 1H CDCl₃ δppm : 1.25 (t, J = 7.17 Hz, 3H), 1.67 (s, 6H), 2.56 (s, 3H), 4.24 (q, J = 7.17, 2H), 6.27 (d, J = 2.55 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 2.55Hz, J = 8.72 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.72, 1H), 12,6 (signal, 1H).

Bibliographie : Brevet US n° 3,629,290 (1970), Fisons Pharmaceutical

Matière première 2 :Acétate de 3-chlorophényle

Le 3-chlorophénol est solubilisé dans le dichlorométhane. La triéthylamine (1éq) et l'anhydride acétique (2 éq) sont ajoutés. L'ensemble est agité 5 heures à température ambiante. Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est repris par du dichlorométhane, séché sur sulfate de magnésium puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5).

RMN 1H CDCl₃ δppm: 2.29 (s, 3 H), 6.99-7.33 (m, 4 H)

Matière première 3 :4'-Chloro-2'-hydroxyacétophénone

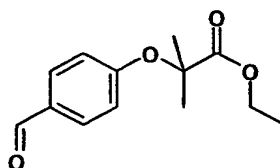
L'acétate de 3-chlorophényle (matière première 2) est mélangé au chlorure d'aluminium (3 éq). Le mélange est chauffé 1 heure à 200°C. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis versé dans la glace. La phase aqueuse est extraite par du chlorure de méthylène qui est séché sur sulfate de magnésium puis évaporé sous pression réduite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5).

RMN 1H CDCl₃ δppm: 3.41 (s, 3 H), 6.81 (dd, J = 8.82Hz, J = 1.47Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.47Hz, 1H), 7.60 (d, 8.82Hz, 1 H), 12.33 (s, 1H)

Bibliographie : Chen *et al*, J Chem Soc, 1958, 146-148.

Matière première 4 :

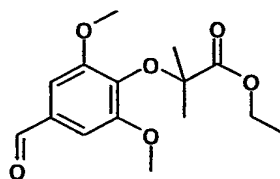
4-Ethoxycarbonyldiméthylméthoxybenzaldéhyde

Ce composé est synthétisé à partir de 4-hydroxybenzaldéhyde et de bromoisobutyrate d'éthyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

5 Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN ^1H CDCl_3 δ ppm : 1.20(t, $J = 6.96\text{Hz}$, 3H), 1.67(s, 6H), 4.21(q, $J = 6.96\text{Hz}$, 2H), 6.89(d, $J = 8.91\text{Hz}$, 2H), 7.79 (d, $J = 8.94\text{Hz}$, 2H), 9.87(s, 1H).

10 Matière première 5 :
3,5-diméthoxy-4-éthoxycarbonyldiméthylméthoxybenzaldéhyde

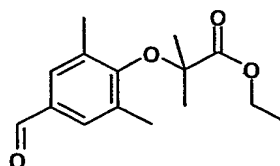


Ce composé est synthétisé à partir de 3,5-diméthoxy-4-hydroxybenzaldéhyde et de bromoisobutyrate d'éthyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

15 Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2).

RMN ^1H CDCl_3 δ ppm : 1.33(t, $J = 7.29\text{Hz}$, 3H), 1.50(s, 6H), 3.84(s, 6H), 4.27(q, $J = 7.29\text{Hz}$, 2H), 7.08(s, 2H), 9.86(s, 1H)

20 Matière première 6 :
3,5-diméthyl-4-éthoxycarbonyldiméthylméthoxybenzaldéhyde



Ce composé est synthétisé à partir de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde et de bromoisobutyrate d'éthyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

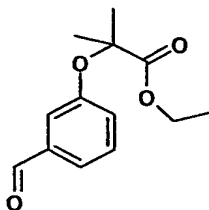
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5).

RMN ^1H CDCl_3 δ ppm : 1.37(t, $J = 7.14\text{Hz}$, 3H), 1.50(s, 6H), 2.29(s, 6H), 4.30(q, $J = 7.14\text{Hz}$, 2H), 7.54(s, 2H), 9.88 (s, 1H)

5

Matière première 7 :

3-Ethyloxycarbonyldiméthylméthoxybenzaldéhyde :



10 Ce composé est synthétisé à partir de 3-hydroxybenzaldéhyde et de bromoisobutyrate d'éthyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

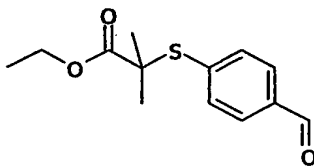
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

15 RM N ^1H CDCl_3 δ ppm : 1.24(t, $J = 7.27\text{Hz}$, 3H), 1.62(s, 6H), 4.25(q, $J = 7.27\text{Hz}$, 2H), 7.11(m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.40(t, $J = 8.19\text{Hz}$, 1H), 7.49(m, 1H), 9.93(s, 1H).

Matière première 8 :

4-Ethyloxycarbonyldiméthylméthyl
thiobenzaldéhyde

20



25 Le 4-méthylthiobenzaldéhyde (1 éq) est solubilisé dans du chlorure de méthylène, la solution est refroidie à 0°C . L'acide métachloroperbenzoïque (1.5 éq) est ajouté par petites fractions. L'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince. Un éventuel complément d'acide métachloroperbenzoïque est ajouté de façon à obtenir la disparition totale du produit de départ. Le précipité formé est éliminé par filtration. De l'hydroxyde de

calcium (1,5 éq) est ajouté. L'agitation est prolongée pendant 15 min. Le solide est éliminé par filtration, le filtrat est séché sur sulfate de magnésium puis le chlorure de méthylène est éliminé par évaporation sous pression réduite.

Le résidu d'évaporation est repris par de l'anhydride acétique, l'ensemble est chauffé 30 min à reflux puis évaporé à sec. Le résidu est repris par la solution méthanol/triéthylamine, agité 15 minutes à température ambiante puis les solvants sont éliminés par évaporation sous pression réduite. Le résidu huileux est repris par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium puis extrait par du chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée sous pression réduite.

Le 4-mercaptobenzaldéhyde intermédiaire ainsi obtenu est utilisé sans autre purification. Il est alkylé selon la méthode générale 4 pour donner le 4-éthylloxycarbonyldiméthylméthylthiobenzaldéhyde.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

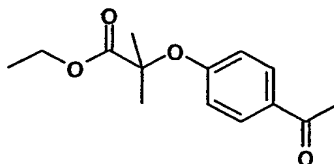
RMN ^1H CDCl_3 δ ppm : 1.22(t, J = 7.46Hz, 3H), 2.60(s, 6H), 4.15(q, J = 7.46Hz, 2H), 7.53(d, J = 8.38Hz, 2H), 7.88(d, J = 8.39, 2H), 9.99(s, 1H)

Bibliographie : Young NR, Gauthier J Y., Coombs w (1984). Tetrahedron Letters 25(17): 1753-1756.

Matière première 9 :

4'-Ethylloxycarbonyldiméthylméthoxyacétophénone :

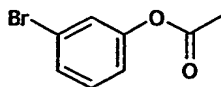
Ce composé est synthétisé à partir de 4'-hydroxyacétophénone et de bromoisobutyrate d'éthyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.



Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN ^1H CDCl_3 δ ppm : 1.17(t, J = 5.64Hz, 3H), 1.61(s, 6H), 2.50(s, 3H), 4.18(q, J = 5.64Hz, 2H), 6.78(d, J = 8.82Hz, 2H), 7.83(d, J = 8.81Hz, 2H).

Matière première 10 :
Acétate de 3-bromophényle

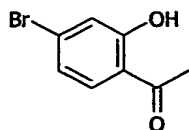


5 Le 3-bromophénol est solubilisé dans le dichlorométhane. La triéthylamine (1éq) et l'anhydride acétique (2 éq) sont ajoutés. L'ensemble est agité 5 heures à température ambiante. Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est repris par du dichlorométhane puis séché sur sulfate de magnésium. Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5).

RMN 1H CDCl₃ δ ppm : 2.30(s, 3H), 7.0-7.4(m, 4H)

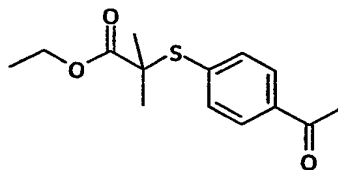
15 Matière première 11 :
2'-hydroxy-4'-bromoacétophénone



20 L'acétate de 3-bromophényle (matière première 10) est mélangé au chlorure d'aluminium (3 éq), le mélange est chauffé 1 heure à 200°C. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante puis versé dans la glace. La phase aqueuse est extraite par du chlorure de méthylène qui est séché sur sulfate de magnésium. Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5).

25 RMN 1H CDCl₃ δ ppm : 2.59(s, 3H), 7.01(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.55(d, J = 8.5Hz, 1H), 12.33(s, 1H)

Matière première 12 :
4'-Ethyloxycarbonyl diméthylméthylthiocétophénone



La 4'-méthylthioacétophénone est solubilisée dans du chlorure de méthylène, la solution est refroidie à 0°C. L'acide métachloroperbenzoïque (1.5 éq) est ajouté par petites fractions. L'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince. Un éventuel complément d'acide métachloroperbenzoïque est ajouté de façon à obtenir la disparition totale du produit de départ. Le précipité formé est éliminé par filtration. De l'hydroxyde de calcium (1,5 éq) est ajouté. L'agitation est prolongée pendant 15 min. Le solide est éliminé par filtration, le filtrat est séché sur sulfate de magnésium puis le chlorure de méthylène est éliminé par évaporation sous pression réduite.

Le résidu d'évaporation est repris par de l'anhydride acétique, l'ensemble est chauffé 30 min à reflux puis évaporé à sec. Le résidu est repris par la solution Méthanol/Triéthylamine, agité 15 mn à température ambiante puis les solvants sont éliminés par évaporation sous pression réduite. Le résidu huileux est repris par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium puis extrait par du chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée sous pression réduite.

La 4-mercaptoacétophénone intermédiaire ainsi obtenue est utilisée sans autre purification. Elle est alkylée selon la méthode générale 4 pour donner la 4-Ethylloxycarbonyldiméthylméthylthioacétophénone.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

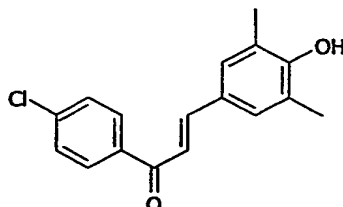
Bibliographie : Young NR, Gauthier J Y., Coombs w (1984). Tetrahedron Letters **25**(17): 1753-1756.

RMN ¹H CDCl₃ δ ppm : 1.21(t, J = 7.32Hz, 3H), 1.51(s, 6H), 2.59(s, 3H), 4.12(q, J = 7.32Hz, 2H), 7.51(d, J = 8.40Hz, 2H), 7.79(d, J = 8.40Hz, 2H)

Synthèse de composés intermédiaires servant à la synthèse des composés selon l'invention :

Composé intermédiaire 1 :1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one

5



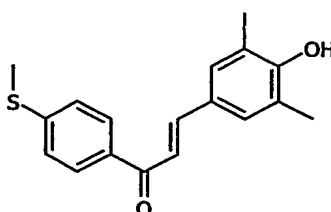
Ce composé est synthétisé à partir de 4-chloroacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

10

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5).

RM N ^1H CDCl_3 δ ppm : 2.30(s, 6H), 7.32(s, 2H), 7.34(d, J = 15.25Hz, 1H), 7.47(d, J = 8.86Hz, 2H), 7.75(d, J = 15.26, 1H), 7.97(d, J = 8.86Hz, 2H).

15

Composé intermédiaire 2 :1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one :

20

Ce composé est synthétisé à partir de 4'-méthylthioacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2).

RMN ^1H DMSO δ ppm : 2.22(s, 6H), 2.54(s, 3H), 7.36(d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H), 7.48(s, 2H), 7.62(d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H), 7.74(d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H), 8.10(d, $J = 8.20\text{Hz}$, 2H), 8.92(s, 1H)

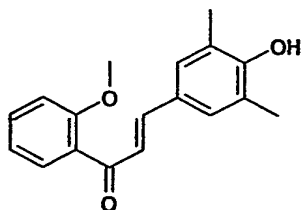
5

Composé intermédiaire 3 :

1-[2-méthoxyphényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one

10



Ce composé est synthétisé à partir de 2'-méthoxyacétophénone et de 3,5-diméthyl-4 hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

15 Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane-acétate d'éthyle : 8-2).

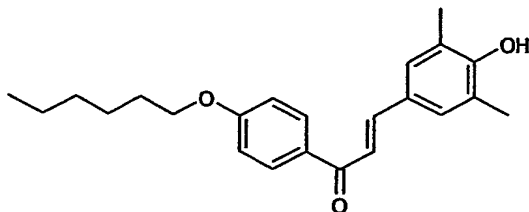
RMN ^1H DMSO δ ppm : 2.39(s, 6H) , 2.22(s, 6H), 7.58(s, 2H), 7.67-7.62(m, 3H), 7.82(d, $J = 15,5\text{ Hz}$, 1H), 8.17(d, 1H), 12.96(s, 1H)

20

Composé intermédiaire 4 :

1-[4-hexyloxyphényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one :



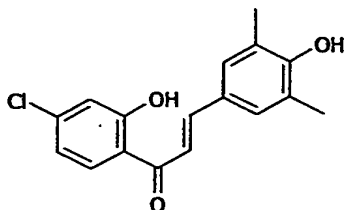
Ce composé est synthétisé à partir de 4-hexyloxyacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Le composé attendu précipite dans le milieu réactionnel, il est essoré puis est utilisé sans autre purification pour la réaction suivante.

RM N 1H DMSO δ ppm : 0.88(m, 3H), 1.28-1.43(m, 6H), 1.72(m, 2H), 2.21(s, 6H), 4.05(t, J = 6.42Hz, 2H), 7.40(d, J = 8.43Hz, 2H), 7.48(s, 2H), 7.57(d, J = 15.24Hz, 1H), 7.72(d, J = 15.24Hz, 1H), 8.12(d, J = 8.43Hz, 2H), 8.89(s, 1H)

Composé intermédiaire 5 :

1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]
-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one



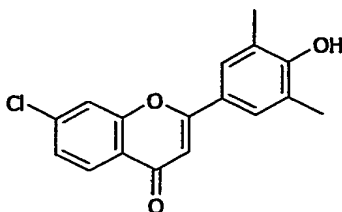
Ce composé est synthétisé à partir de 4'-chloro-2'-hydroxyacétophénone (matière première 3) et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (toluène : 10).

RMN 1H DMSO δ ppm : 2.21(s, 6H), 7.1(m, 2H), 7.55(s, 2H), 7.72(d, J = 15.4Hz, 1H), 7.80(d, J = 15.4Hz, 1H), 8.25(d, J=9.0Hz, 1H), 9.09(s, 1H), 13.04(s, 1H)

Composé intermédiaire 6 :

2-(3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl)-7-chloro-4H-1-benzopyran-4-one



Ce composé est synthétisé à partir de 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 5) selon la méthode suivante :

La 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-
èn-1-one est solubilisée dans du diméthylsulfoxyde, un cristal d'iode est ajouté,
l'ensemble est maintenu 10 minutes à reflux.

Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante, hydrolysé. Le
précipité est essoré, rincé avec une solution de thiosulfate de sodium puis avec de
l'eau.

Purification par dissolution dans le chlorure de méthylène et précipitation
par addition d'heptane.

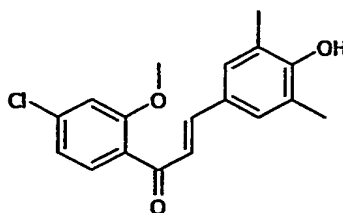
RMN 1H DMSO δ ppm : 2.25(s, 6H), 6.87(s, 1H), 7.51(d, J = 8.55Hz, 1H),
7.73(s, 2H), 7.98(m, 2H)

Bibliographie : Doshi AG, S. P., Ghiya BJ (1986). Indian J Chem Sect B 25:
759.

Composé intermédiaire 7 :

1-[2-méthyloxy-4-chlorophényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :



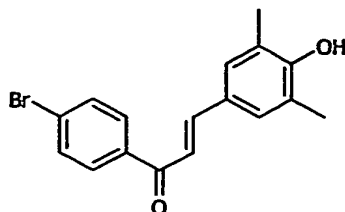
Ce composé est synthétisé à partir de 4'-chloro-2'-méthoxyacétophénone et de
3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment
décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane-acétate d'éthyle :
85-15).

RMN 1H DMSO δ ppm : 2.21(s, 6H), 3.90(s, 3H), 7.12(m, 1H), 7.23(d, J = 15.5Hz,
1H), 7.29(s, J = 1.80Hz, 1H), 7.38(d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.41(s, 2H), 7.48(d, J =
7.98Hz, 1H)

Composé intermédiaire 8 :

1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one :



Ce composé est synthétisé à partir de 4'-bromoacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

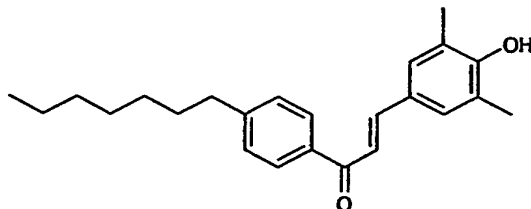
5 Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane-acétate d'éthyle : 85-15).

RMN ¹H DMSO δ ppm : 2,30(s, 6H), 7.32 (s, 2H), 7.56-7.66(m, 3H), 7.75(d, J = 15.27Hz, 1H), 7.90(d, J = 8.70Hz, 2H), 9.82(s, 1H)

10 Composé intermédiaire 9 :

1-[4-heptylphényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one :



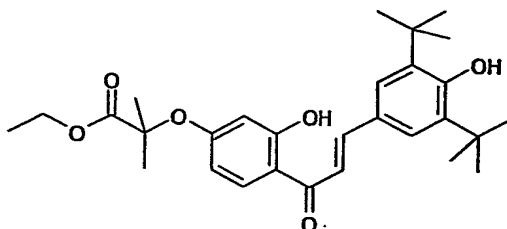
15 Ce composé est synthétisé à partir de 4'-heptylacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane-acétate d'éthyle : 85-15).

20 RMN ¹H DMSO δ ppm : 0.84 (m, 3H), 1.25(m, 8H), 1.60(m, 2H), 2.21(s, 6H), 2.65(t, J = 7.50Hz, 2H), 7.35(d, J = 8.02Hz, 2H), 7.48(s, 2H), 7.60(d, J = 15.48Hz, 1H), 7.71 (d, J = 15.48Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.02Hz, 2H), 8.92(s, 1H)

Synthèse des composés selon l'invention :

25

Composé 1:**1-[2-hydroxy-4-éthoxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]
-3-[3,5-ditertiobutyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one**

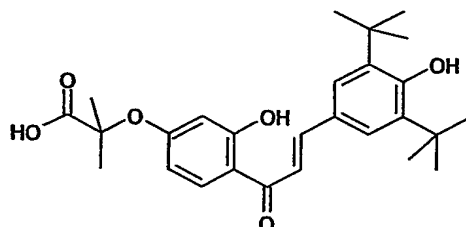
5

Ce composé est synthétisé à partir de 2'-Hydroxy-4'-(éthoxycarbonyldiméthylméthoxy)acétophénone (matière première 1) et de 3,5-ditertiobutyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

10 Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN ¹H CDCl₃ δ ppm : 1.25(t, J = 7.11Hz, 3H), 1.45(s, 18H), 1.70(s, 6H), 4.26(q, J = 7.11Hz, 2H), 5.63(s, 1H), 6.33(d, J = 2.37Hz, 1H), 6.42(dd, J = 8.8Hz, J = 2.37Hz, 1H), 7.41(d, J = 15.39Hz, 1H), 7.5(s, 2H), 7.83(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.88(J = 15.39Hz, 1H), 13.5(s, 1H)

15

Composé 2 :**1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]
-3-[3,5-ditertiobutyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

20 Ce composé est synthétisé à partir de 1-[2-hydroxy-4-éthoxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-ditertiobutyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé 1) selon la méthode suivante :

L'ester est solubilisé dans l'éthanol, une solution aqueuse de soude 1N (5 éq) est ajoutée, l'ensemble est maintenu 10 heures à reflux. Le milieu est acidifié
25 par addition d'acide chlorhydrique (12N) puis extrait par de l'acétate d'éthyle. La

phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium puis évaporée sous pression réduite.

Purification par HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

5 RMN 1H CDCl₃ δ ppm : 1.49(s, 18H), 1.73(s, 6H), 5.62(s, 1H), 6.44(d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.01(m, 2H), 7.57(t, 1H), 7.81(d, J= 15.5Hz, 1H), 7.87(d, 2H), 7.93(d, 1H), 8.26(d, 1H)

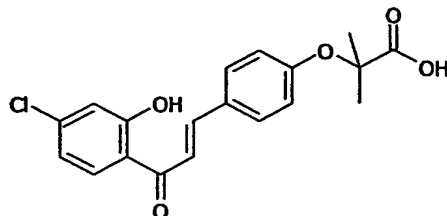
SM(ES-MS) : 453.2 (M-1)

10

Composé 3 :

1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]

-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :



Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxy-4'-chloroacétophénone et de 4-ethyloxycarbonyldiméthylméthyloxybenzaldéhyde (matière première 9) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

15

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

20

RMN 1H DMSO δ ppm : 1.58(s, 6H), 6.87(d, J = 8.54Hz, 2H), 7.05(dd, J = 8.54Hz, 1.83Hz, 1H), 7.09(d, J = 1.2Hz, 1H), 7.90-7.80(m, 4H), 8.25(m, 8.52Hz, 1H), 12.84(s, 1H), 13.26(s, 1H)

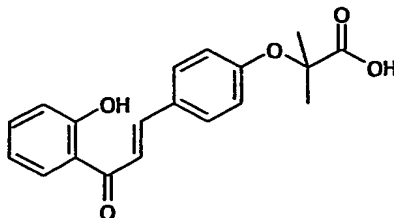
SM(ES-MS) : 359.0 (M-1)

Composé 4 :

1-[2-hydroxyphényl]

-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl] prop-2-èn-1-one :

25



Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxyacétophénone et de 4-éthylloxycarbonyldiméthylméthyloxybenzaldéhyde (matière première 4) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

5 Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

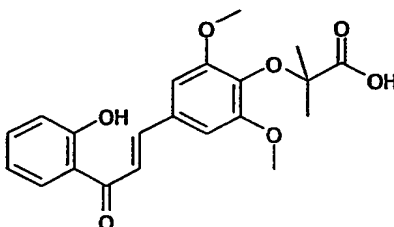
RMN 1H DMSO δ ppm : 1.58(s, 6H), 6.88(d, 2H), 7.01(m, 2H), 7.57(t, 1H), 7.81(d, J = 15,5 Hz, 1H), 7.87(d, 2H), 7.93(d J = 15,5 Hz, 1H), 8.26(d, 1H), 12.69(s, 1H)

10 SM(ES-MS) : 325.1 (M-1)

Composé 5 :

1-[2-hydroxyphényl]

15 -3-[3,5-diméthoxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :

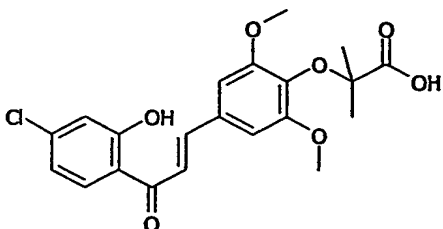


Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxyacétophénone et de 3,5-diméthoxy-4-éthylloxycarbonyldiméthylméthyloxybenzaldéhyde (matière première 5) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

20 Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN 1H DMSO δ ppm : 1.35(s, 6H) , 3.80(s, 6H), 7.00-7.03(m, 2H), 7.25(s, 2H), 7.59(t, 1H, J = 8,07 Hz, 1H), 7.81(d, J = 15,5 Hz, 1H), 8.00(d, J = 15,5 Hz, 1H), 8.31(d, J = 8,07 Hz, 1H), 12.36(s, 1H), 12.69(s, 1H)

25 SM(ES-MS) : 385.3 (M-1)

Composé 6 :**1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]****-3-[3,5-diméthoxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

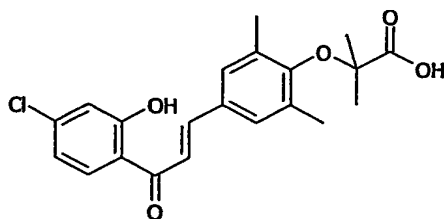
Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxy-4'-chloroacétophénone (matière première 3) et de 3,5-diméthoxy-4-

éthylloxycarbonyldiméthylméthyloxybenzaldéhyde (matière première 5) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN 1H DMSO δ ppm : 1.34(s, 6H), 3.80(s, 6H), 7.08(dd, J = 1.77Hz, 1H), 7.12(d, J = 1.77Hz, 1H), 7.24(s, 2H), 7.79(d, J = 15,4 Hz, 1H), 7.93(d, J = 15,4 Hz, 1H), 8.27(d, J = 8,3 Hz, 1H), 12.36(s, 1H), 12.69(s, 1H)

SM(ES-MS) : 419.0 (M-1)

Composé 7 :**1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxy-4'-chloroacétophénone (matière première 3) et de 3,5-diméthyl-4-éthylloxycarbonyldiméthylméthyloxybenzaldéhyde (matière première 6) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

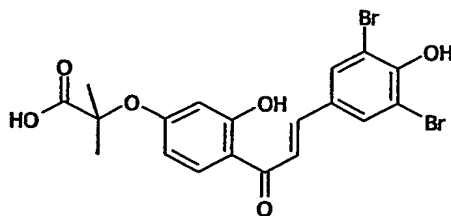
RMN ¹H DMSO δ ppm : 1.39(s, 6H), 2.22(s, 6H), 7.07(m, 1H), 7.12(d, J= 2,07 Hz, 1H), 7.61(s, 2H), 7.74(d, J= 15,5 Hz, 1H), 7.87(d, J = 15,5 Hz, 1H), 8.26(d, 1H), 12.76(s, 1H)

SM(ES-MS) : 387.1 (M-1)

5

Composé 8 :

1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-dibromo-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one :



10

Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxy-4'-éthyl oxycarbonyldiméthylméthyloxyacétophénone (matière première 1) et de 3,5-dibromo-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

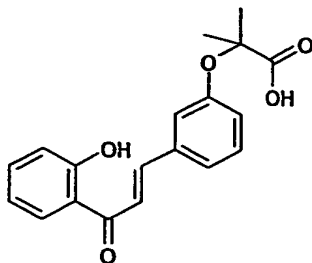
15 Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN ¹H CDCl₃ δ ppm : 1,60(s, 6H), 6.24(d, J = 2.47 Hz, 1H), 6.43(dd, J = 2.47, J = 8.52Hz, 1H), 7.70 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.22(s, 2H), 8.34(d, J = 9.16 Hz, 1H), 13.34(s, 1H)

20 SM(ES-MS) : 498.6 (M-1)

Composé 9 :

1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :



Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxyacétophénone et de 3-éthoxyoxycarbonyldiméthylméthoxybenzaldéhyde (matière première 7) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

5 Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

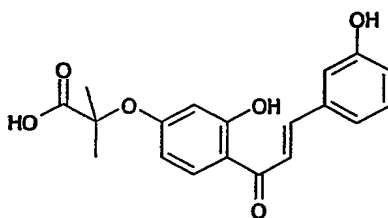
RMN ¹H DMSO δ ppm : 1.56(s, 6H), 6.91(dd, J = 8.01Hz, J = 2.47Hz, 1H), 7.03-6.99(m, 2H), 7.41-7.36(m, 2H), 7.60-7.52(m, 2H), 7.77(d, J = 15.5Hz, 1H), 8.00(d, J = 15.5Hz, 1H), 8.31(dd, J = 8.63Hz, J = 1.85Hz, 1H), 12.47(s, 1H), 13.17(s, 1H)

SM(ES-MS) : 325.8(M-1)

Composé 10 :

1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]

-3-[3-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one :



Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxy-4'-éthoxyoxycarbonyldiméthylméthoxyacétophénone (matière première 1) et de 3-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

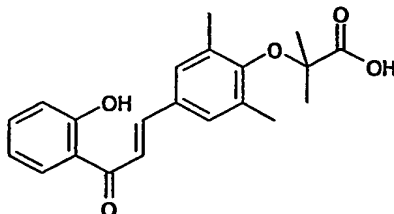
RM N ¹H DMSO δ ppm : 1.60(s, 6H), 6.25(d, J = 2.47 Hz, 1H), 6.43(dd, J = 2.47Hz, 9.09 Hz, 1H), 6.89(m, 1H), 7.35-7.24(m, 3H), 7.73(d, 1H), 7.92(d, J = 15,5 Hz, 1H), 8.27(d, J = 15,5 Hz, 1H), 13.21(s, 1H), 13.39 (s, 1H).

SM(ES-MS) : 341(M-1)

Composé 11 :

1-[2-hydroxyphényl]

5 **-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**



Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxyacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-éthoxyxycarbonyldiméthylméthyloxybenzaldéhyde (matière première 6) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

10 Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

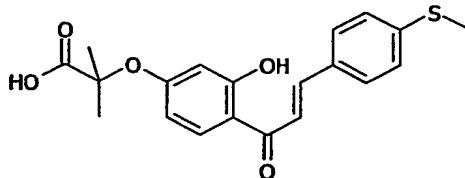
15 RMN 1H DMSO δ ppm : 1.57 (s, 6H), 2.31 (s, 6H), 6.96(t, J= 8,17Hz, 1H), 7.04(d, J= 8,72 Hz, 1H), 7.35(s, 2H), 7.49(t, J= 8,2 Hz, 1H), 7.58(d, J= 15,8Hz,1H), 7.84(d, J= 15,8Hz, 1H), 7.94(d, J= 8,7Hz, 1H), 12.87(s, 1H)

SM(ES-MS) : 353.1 (M-1)

Composé 12 :

1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]

20 **-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one :**



25 Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxy-4'-éthoxyxycarbonyldiméthylméthyloxyacétophénone (matière première 1) et de 4-méthylthiobenzaldéhyde selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate

d'éthyle : 9-1) puis HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.3).

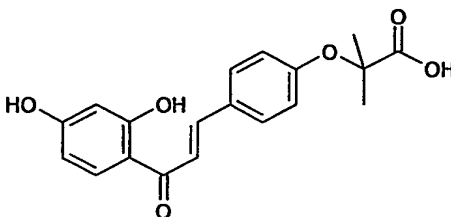
RM N 1H DMSO δ ppm : 1.60 (s, 6H), 2.54(s, 3H), 6.25(d, 1H), 6.43(dd, J= 2.47 Hz, 1H), 7.33(d, J= 8.56 Hz, 2H), 7.8(d, 15.5Hz, 1H), 7.86(d, J = 8.56Hz, 2H), 7.98(d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.29(d, J = 9.1Hz, 1H), 13.34(s, 1H)

SM(ES-MS) : 373.1 (M-1)

Composé 13 :

1-[2,4-dihydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]

prop-2-èn-1-one :



Ce composé est synthétisé à partir de 2',4'-dihydroxyacétophénone et de 4-éthoxycarbonyldiméthylméthyloxybenzaldéhyde (matière première 4) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

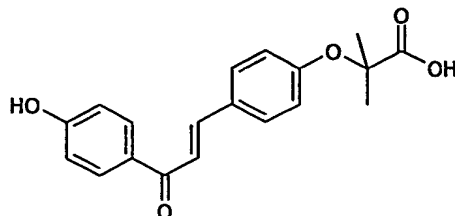
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 34-66-0.1).

RMN 1H DMSO δ ppm : 1.57(s, 6H) , 6.29(d, J= 2,16 Hz, 1H), 6.41(dd, J= 9,18, J = 2,16Hz, 1H), 6.86(d, J= 8,64Hz, 2H), 7.75(d, J= 15,67 Hz, 1H), 7.83-7.88(m, 3H), 8.19(d, J= 9,18Hz, 1H), 10.74(s, 1H), 13.53(s, 1H)

SM(maldi-Tof) : 343.1(M+1)

Composé 14 :

**1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyl
oxyphényl]prop-2-èn-1-one**



Ce composé est synthétisé à partir de 4'-hydroxyacétophénone et de 4-éthoxycarbonyldiméthylméthoxybenzaldéhyde (matière première 4) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

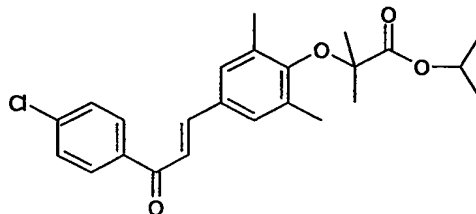
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, lirospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 34-66-0.1).

RMN ¹H DMSO δ ppm : 1.56(s, 6H), 6.85(d, J= 8,63 Hz, 2H), 6.90(d, J= 9,21 Hz, 2H), 7.63(d, J= 15,54Hz, 1H), 7.78(m, 3H), 8.05(d, J= 8,61 Hz, 2H), 10.40(s, 1H), 13.22(s, 1H)

SM(maldi-Tof) : 327.1(M+1)

Composé 15 :

1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-isopropoxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one :

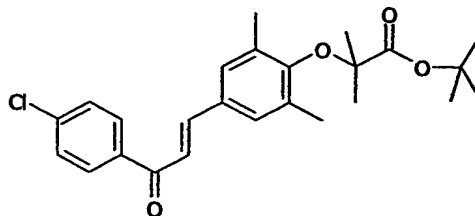


Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 1) et de bromoisobutyrate d'isopropyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1)

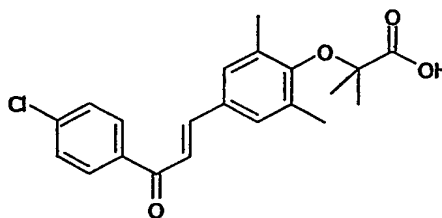
RMN ¹H DMSO δ ppm : 1.25(d, J = 6.06Hz, 6H), 1.39(s, 6H), 5.00(sept, J = 6.06Hz, 1H), 7.57(s, 2H), 7.62(d, J = 8.40Hz, 2H), 7.64(d, J = 15.8Hz, 1H), 7.81(d, J = 15.8, 1H), 8.16(d, J = 8.40Hz, 2H).

SM(Maldi-Tof) : 415.1(M+1)

Composé 16 :**1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 1) et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

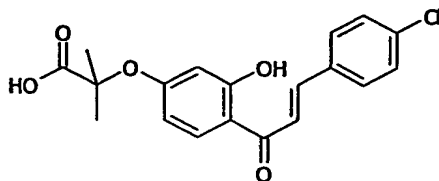
Composé 17 :**1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé 16) selon la méthode générale 5 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2)

RMN ¹H DMSO δ ppm : 1.39(s, 6H) , 2.22(s, 6H), 7.58(s, 2H), 7.67-7.62(m, 3H), 7.82(d, J = 15,5 Hz, 1H), 8.17(d, 1H), 12.96(s, 1H)

SM(Maldi-Tof) : 373.3(M+1)

Composé 18 :**1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-chlorophényl]prop-2-èn-1-one :**

5

Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxy-4'-éthylloxycarbonyldiméthylméthyloxyacétophénone (matière première 1) et de 4-chlorobenzaldéhyde selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

10

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

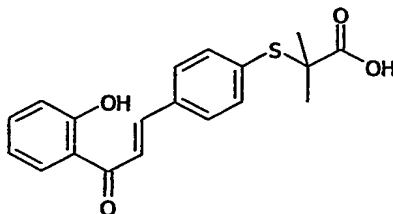
15

RMN 1H DMSO δ ppm : 1.60 (s, 6H), 6.25 (d, J = 2,47 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 2,47, J = 9.12 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8,55 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 15,54Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.55Hz, 2H), 8.03 (d, J = 15.54Hz, 1H), 8,29 (d, J = 9.12Hz, 1H), 13,20 (s, 1H), 13,39 (s, 1H)

SM(ES-MS) : 359.0 (M-1)

Composé 19 :**1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]prop-2-èn-1-one**

20



25

Ce composé est synthétisé à partir de 2'-hydroxyacétophénone et éthylloxycarbonyldiméthylméthylthiobenzaldéhyde (matière première 8) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution :
dichlorométhane-méthanol : 95-5) puis par HPLC préparative (phase inverse
RP18, licrospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-
0.1).

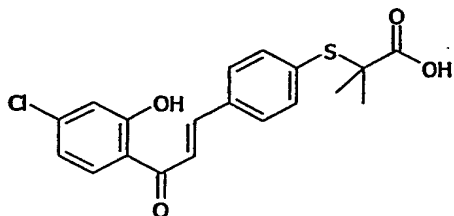
5 RMN 1H DMSO δ ppm : 1.44(s, 6H), 6.99-7.05(m, 1H), 7.52(d, J = 8.1Hz, 2H), 7.58(m, 1H), 7.83(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.92(d, J = 8.1Hz, 1H), 8.09(d, J = 15.5Hz, 1H), 8.26(dd, J = 1.62, J = 8.6 Hz, 1H), 12.47(s, 1H), 12.78(s, 1H)
SM(Maldi-Tof) : 242.9 (M+1)

10

Composé 20 :

1-[4-chloro-2-hydroxyphényl]

-3-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]prop-2-èn-1-one



15 Ce composé est synthétisé à partir de 4'-chloro-2'-hydroxyacétophénone
(matière première 3) et de 4-éthoxyoxycarbonyldiméthylméthylthiobenzaldéhyde
(matière première 8) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution :
dichlorométhane-méthanol : 95-5) puis par HPLC préparative (phase inverse
RP18, licrospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-
20 0.1).

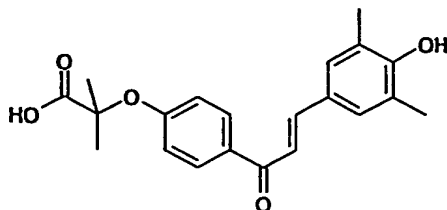
RMN 1H DMSO δ ppm : 1.43(s, 6H), 7.05(dd, J = 1,7Hz, J = 8,46Hz, 1H),
7.11(d, J = 2,25Hz, 1H), 7.51(d, J = 7,92Hz, 2H), 7.82(d, J = 15,8 Hz, 1H), 7.89(d,
J = 7,9Hz , 2H), 8.05(d, J = 15,2Hz, 1H), 8.23(d, J = 8,46 Hz, 1H), 12.57(s, 1H),
12.78(s, 1H).

25 SM(Maldi-Tof) : 377.0(M-1)

Composé 21 :

1-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl]

-3-[3,5-diméthyl4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one



Ce composé est synthétisé à partir de 4-éthylloxycarbonyldiméthylméthoxy acétophénone (matière première 9) et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

5 Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 95-5) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

10 RMN 1H DMSO δ ppm : 1.60(s, 6H), 2.21(s, 6H), 6.91(d, J = 9.09Hz, 2H), 7.48(s, 2H), 7.57(d, J = 15.12Hz, 1H), 7.70(d, J = 15.63Hz, 1H), 8.09(d, J = 9.06Hz, 2H), 8.9(s, 1H), 13.29(s, 1H)

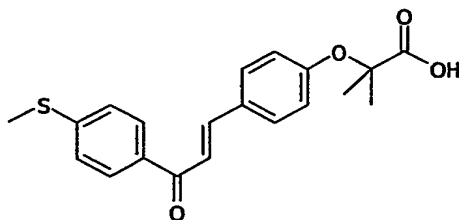
SM(Maldi-Tof) : 355.2 (M+1)

15

Composé 22 :

1-[4-méthylthiophényl]

-3-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one



20 Ce composé est synthétisé à partir de 4'-méthylthioacétophénone (matière première 12) et de 4-éthylloxycarbonyldiméthylméthoxybenzaldéhyde (matière première 9) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

25 Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 95-5) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

RMN ¹H DMSO δ ppm : 1.57(s, 6H), 2.57(s, 3H), 6.86(d, J = 8,94Hz, 2H), 7.41(d, J = 8,40Hz, 2H), 7.69(d, J = 15,2Hz, 1H), 7.84-7.78(m, 3H), 8.09(d, J = 8,4Hz, 2H), 13.21(s, 1H)

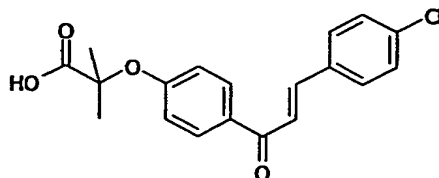
SM(Maldi-Tof) : 357.2 (M-1)

5

Composé 23 :

1-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]

-3-[4-chlorophényl]prop-2-èn-1-one :



10

Ce composé est synthétisé à partir de 4-éthylloxycarbonyl diméthylméthyloxyacétophénone (matière première 9) et de 4-chlorobenzaldéhyde selon la méthode générale 3 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 95-5) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

15

RMN ¹H DMSO δ ppm : 1.72(s, 6H), 6.97(d, J = 8,61Hz, 2H), 7.39(d, J = 8,25Hz, 2H), 7.50(d, J = 15,72Hz, 1H), 7.57(d, J = 8,61Hz, 2H), 7.77(d, J = 15,72Hz, 1H), 7.99(d, J = 8,61Hz, 2H), 13.30(s, 1H)

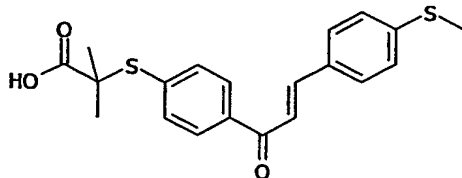
SM(Maldi-Tof) : 345.1(M+1)

20

Composé 24 :

1-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]

-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one :



25

Ce composé est synthétisé à partir de 4-éthylloxycarbonyl diméthylméthylthiocétophénone (matière première 12) et de 4-

méthylthiobenzaldéhyde selon la méthode générale 3 précédemment décrite. Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 95-5) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

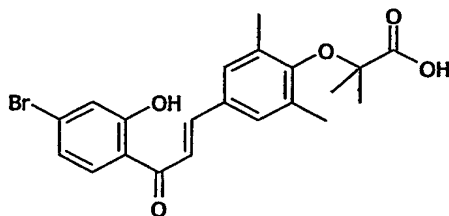
5 RM N 1H DMSO δ ppm : 1,46 (s, 6H), 2.54 (s, 3H), 7.33 (d, J = 8,61Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.10Hz, 2H), 7.73 (d, J = 15.66Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.10Hz, 2H), 7.92 (d, J = 15.66Hz, 1H), 8.13 (d, 8.10Hz, 2H), 12.85 (s, 1H)
SM(Maldi-Tof) : 373.1 (M+1)

10

Composé 25 :

1-[2-hydroxy-4-bromophényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one



15

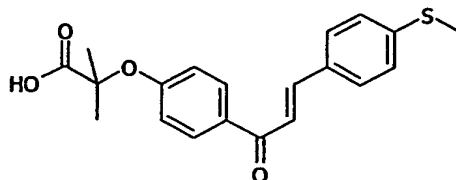
Ce composé est synthétisé à partir de 4'-bromo-2'-hydroxyacétophénone (matière première 11) et 3,5-diméthyl-4-éthylloxycarbonyldiméthylloxybenzaldéhyde (matière première 6) selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

20 Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 95-5) puis par HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

25 RMN 1H DMSO δ ppm : 1.39(s, 6H) , 2.22(s, 6H) , 7.20(dd, J = 2.16, J = 8.55Hz, 1H) , 7.25(d, J = 1.59Hz, 1H) , 7.60(s, 2H) , 7.73(d, J = 15.51Hz, 1H) , 7.86(d, J = 15,51Hz, 1H), 8.16(d, J = 8,58Hz, 1H), 12.70(s, 1H), 13.30(s, 1H)
SM(ES-MS) : 432.9 (M-1)

Composé 26 :

1-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]
-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one :



Ce composé est synthétisé à partir de 4'-
éthylloxycarbonyldiméthylméthyloxyacétophénone (matière première 9) et de 4-
méthylthiobenzaldéhyde selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

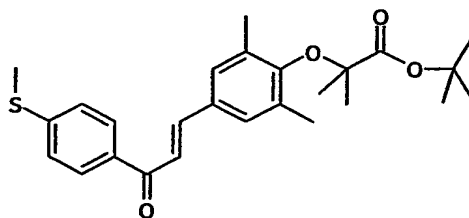
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution :
dichlorométhane-méthanol : 95-5) puis par HPLC préparative (phase inverse
RP18, licrospher 12µm, élution : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-
0.1).

RM N 1H DMSO δ ppm : 1.60(s, 6H) , 2.53(s, 3H), 6.93(d, J = 9.00Hz, 2H),
7.32(d, J = 8.49Hz, 2H), 7.68(d, 15.51Hz, 1H), 7.82(d, J = 8.52Hz, 2H), 7.89(d, J =
15.51Hz, 1H), 8.13(d, 9.00Hz, 2H), 13.30(s, 1H)

SM(Maldi-Tof) : 355.0(M+1)

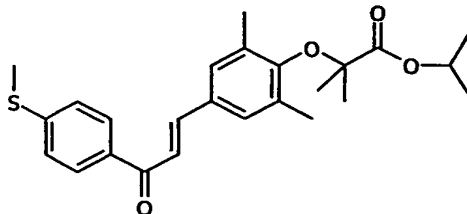
Composé 27 :

1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :



Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-
diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 2) et de
bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment
décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-
acétate d'éthyle : 8-2).

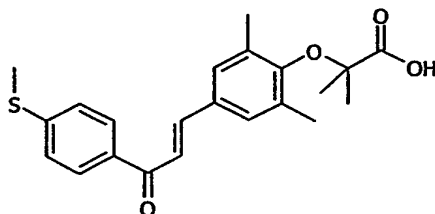
Composé 28 :**1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-isopropyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 2) et de bromoisobutyrate d'isopropyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

RMN ¹H DMSO δ ppm : 1.25(d, J = 6.18Hz, 6H), 1.39(s, 6H), 2.18(s, 6H), 2.57(s, 3H), 4.99(sept, J = 6.18Hz, 1H), 7.40(d, J = 8.28Hz, 2H), 7.58(s, 2H), 7.62(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.82(d, J = 15.5Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.28Hz, 2H), 12.97(s, 1H)

SM(Maldi-Tof) : 427.1 (M+1)

Composé 29 :**1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé 28) selon la méthode générale 5 précédemment décrite.

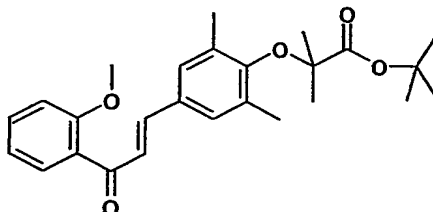
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane -méthanol : 98-2).

RMN ¹H DMSO δ ppm : 1.39(s, 6H), 2.22(s, 6H), 2.57(s, 3H), 7.40(d, J = 8.55Hz, 2H), 7.57(s, 2H), 7.62(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.83(d, J = 15.5Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.55Hz, 2H), 12.97(s, 1H)

SM(ES-MS) : 383.3(M-1)

Composé 30 :

1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :

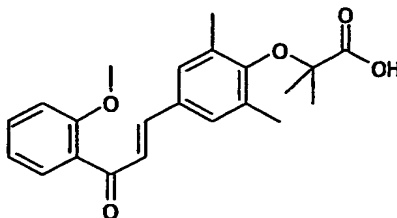


Ce composé est synthétisé à partir de 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 3) et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1).

Composé 31 :

1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :



Ce composé est synthétisé à partir de 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé 30) selon la méthode générale 5 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2).

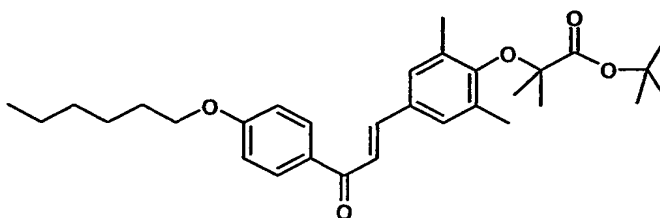
RMN ^1H DMSO δ ppm : 1.38(s, 6H) , 2.19(s, 6H), 3.93(s, 3H), 7.05(m, 1H), 7.20(d, J = 8.31Hz, 1H), 7.25(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.37(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.39(s, 2H), 7.46(d, J = 7.2Hz, 1H), 7.53(m, 1H), 12.93(s, 1H)

SM(ES-MS) : 367.1(M-1)

Composé 32 :

1-[4-hexyloxyphényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :

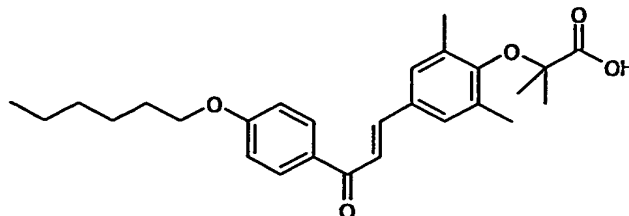


Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-hexyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 4) de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 95-5)

Composé 33 :

1-[4-hexyloxyphényl]

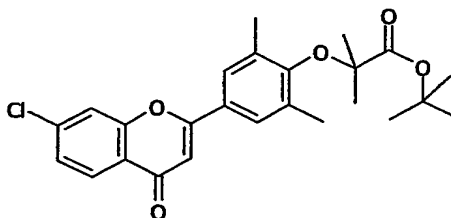
-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :

Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-héxyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé 32) selon la méthode générale 5 précédemment décrite.

Purification par recristallisation dans le méthanol.

RM N ¹H DMSO δ ppm : 0.88(t, J = 6.33Hz, 3H), 1.30(m, 4H), 1.39(s, 6H), 1.44(m, 2H), 1.73(m, 2H), 2.22(s, 6H), 4.06(t, J = 6.30Hz, 2H), 7.06(d, J = 8.61Hz, 2H), 7.56(s, 2H), 7.58(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.82(d, J = 15.5Hz, 1H), 8.13(d, J = 6.61Hz, 2H)

SM(ES-MS) : 437.2(M-1)

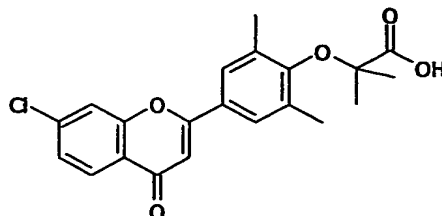
Composé 34 :**2-(3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl)-7-chloro-4H-1-benzopyran-4-one :**

Ce composé est synthétisé à partir de 2-(3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl)-7-chloro-4H-1-benzopyran-4-one (composé intermédiaire 6) et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par précipitation dans le mélange de solvants dichlorométhane/heptane.

Composé 35 :

2-(3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl)-7-chloro-4H-1-benzopyran-4-one



Ce composé est synthétisé à partir de 2-(3,5-diméthyl-4-
5 tertibutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl)-7-chloro-4H-1-benzopyran-4-one
(composé 34) selon la méthode générale 5 précédemment décrite.

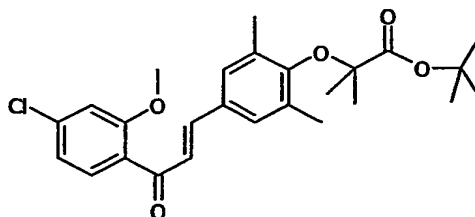
Purification par HPLC préparative (phase inverse RP18, licrospher 12 μ m,
éluion : eau - méthanol - acide trifluoroacétique : 22-78-0.1).

RMN 1H DMSO δ ppm : 1.24(s, 6H), 2.28(s, 6H), 7.02(s, 1H), 7.56(dd, J =
10 8.71Hz, J = 1.75Hz, 1H), 7.85(s, 2H), 8.03(d, J = 1.75Hz, 1H), 8.06(d, J = 8.71Hz,
1H)

SM(Maldi-Tof) : 387.1(M+1)

Composé 36 :

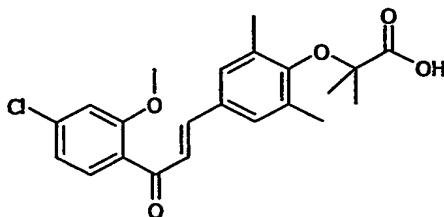
**1-[2-méthyloxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-
20 èn-1-one :**



Ce composé est synthétisé à partir de 1-[2-méthyloxy-4-chlorophényl]-3-
[3,5-diméthyl-4-hydroxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé
25 intermédiaire 7) et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale
4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1)

5

Composé 37 :**1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]****-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

10

Ce composé est synthétisé à partir de 1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé 36) selon la méthode générale 5 précédemment décrite.

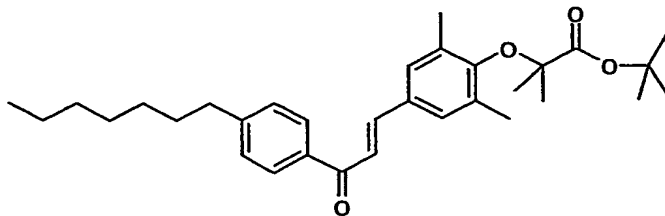
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane/méthanol : 98-2)

15

RMN ¹H DMSO δ ppm : 1.38(s, 6H), 2.19(s, 6H), 3.89(s, 3H), 7.12(dd, J = 7.98, J = 1.71Hz, 1H), 7.23(d, J = 15.56Hz, 1H), 7.29(s, J = 1.71Hz, 1H), 7.38(d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.41(s, 2H), 7.48(d, J = 7.98Hz, 1H)

SM(ES-SM) : 401.2(M-1)

20

Composé 38 :**1-[4-heptylphényl]****-3-[3,5-diméthyl-4-tertobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :**

25

Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-heptylphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 9) et de

bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

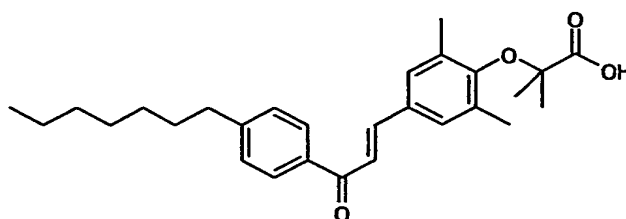
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1)

5

Composé 39 :

1-[4-heptylphényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :



10

Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-heptylphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertibutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé 38) et de bromoisobutyrate de tertibutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane/méthanol : 98-2)

RMN ¹H DMSO δ ppm : 0.85(m, 3H), 1.30-1.24(m, 8H), 1.39(s, 6H), 1.60(m, 2H), 2.22(s, 6H), 2.67(t, 2H, J = 7.4Hz), 7.37(d, J = 8.04 Hz, 2H), 7.57(s, 2H), 7.62(d, J = 15.66 Hz, 1H), 7.82(d, J = 15.69 Hz, 1H), 8.07(d, J = 8.07 Hz, 2H)

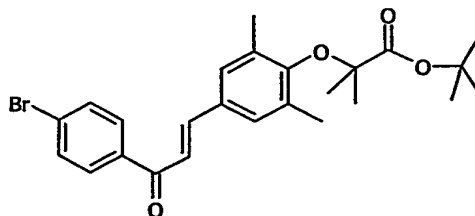
SM(ES-MS) : 435.3(M-1)

20

Composé 40 :

1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-

tertibutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :



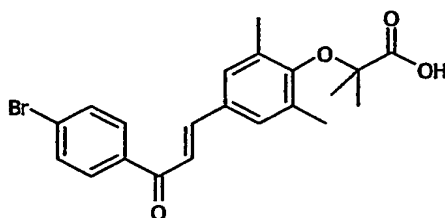
25

Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé intermédiaire 8) et de bromoisobutyrate de tertiobutyle selon la méthode générale 4 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1)

Composé 41 :

1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :



Ce composé est synthétisé à partir de 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé 40) selon la méthode générale 5 précédemment décrite.

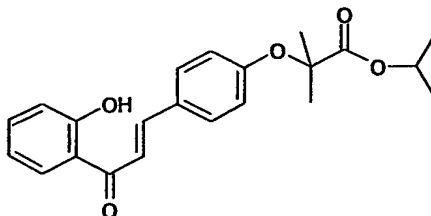
Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : dichlorométhane-méthanol : 98-2)

RMN 1H DMSO δ ppm : 1.39 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 7.58 (s, 2H), 7.65 (d, J = 15.39Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 3H), 8.09 (d, J = 8.19Hz, 1H), 13.01 (s, 1H)

SM(ES-MS) : 417.2(M-1)

Composé 42 :

1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-isopropoxyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :



Le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl] prop-2-èn-1-one (Composé 4, 1 éq) est solubilisé dans le dichlorométhane. Le dichlorométhylméthylether (3 éq) est ajouté, L'ensemble est maintenu 8 heures à reflux. Le solvant et l'excès de réactif sont éliminés par évaporation sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est repris par de l'isopropanol (50 éq). Après 12 heures d'agitation à température ambiante, l'isopropanol est éliminé par évaporation sous pression réduite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (élution : toluène-acétate d'éthyle : 7-3)

RMN ^1H CDCl_3 δ ppm : 1.21 (d, $J = 6.09\text{Hz}$, 6H), 1.65 (s, 6 H), 5.10 (sept, $J = 6.10\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J = 8.65\text{Hz}$, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.02 (dd, $J=8.65\text{Hz}$, $J = 1.53\text{Hz}$, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.54 (d, $J=15.25\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.65\text{Hz}$, 2H), 7.87 (d, $J=15.25\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J = 8.40\text{ Hz}$, 1 H), 12.94 (signal échangeable D_2O , 1H)

SM(Maldi-Tof) : 369.1(M+1)

EXEMPLE 2 : Evaluation des propriétés antioxydantes des composés selon l'invention

1. Protection de l'oxydation des LDL par le cuivre :

Les composés selon l'invention, testés sont les composés dont la préparation est décrite dans les exemples décrits ci-dessus.

L'oxydation des LDL est une modification importante et joue un rôle prépondérant dans la mise en place et le développement de l'athérosclérose (Jurgens, Hoff et al. 1987). Le protocole suivant permet la mise en évidence des propriétés antioxydantes des composés. Sauf mention différente, les réactifs proviennent de chez Sigma (St Quentin, France).

Les LDL sont préparés suivant la méthode décrite par Lebeau et al. (Lebeau, Furman et al. 2000).

Les solutions de composés à tester sont préparées à 10^{-2} M dans un tampon bicarbonate (pH = 9) et diluées dans du PBS pour avoir des concentrations finales allant de 0,1 à 100 μ M pour une concentration totale d'éthanol de 1% (v/v).

Avant l'oxydation, l'EDTA est retiré de la préparation de LDL par dialyse. L'oxydation a ensuite lieu à 30°C en ajoutant 100 μ l d'une solution à 16,6 μ M de CuSO_4 à 160 μ L de LDL (125 μ g de protéines/ml) et 20 μ l d'une solution du composé à tester. La formation de diènes, l'espèce à observer, se mesure par densité optique à 234 nm dans les échantillons traités avec les composés mais avec ou sans cuivre. La mesure de la densité optique à 234 nm est réalisée toutes les 10 minutes pendant 8 heures à l'aide d'un spectrophotomètre thermostaté (tecan Ultra 380). Les analyses sont réalisées en triplicata. Nous considérons que les composés ont une activité antioxydante lorsqu'ils induisent un retardement de la lag phase, diminuent la vitesse d'oxydation et la quantité de diènes formés par rapport à l'échantillon témoin. Les inventeurs mettent en évidence que les composés selon l'invention présentent au moins une des propriétés antioxydantes citées ci dessus ceci indiquant que les composés selon l'invention possèdent un caractère antioxydant intrinsèque.

Des exemples de résultats sont donnés sur les figures 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12, 1-13 et 1-14 où les propriétés antioxydantes des composés 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 17, 18, 19, 21, 22, 25, 29, 31, 33, 35, 37, 38 et 41 selon l'invention sont illustrées.

2. Evaluation de la protection conférée par les composés selon l'invention vis-à-vis de la peroxydation lipidique :

Les composés selon l'invention testés sont les composés dont la préparation est décrite dans les exemples décrits ci-dessus.

La mesure de l'oxydation des LDL est réalisée par la méthode des TBARS.

Selon le même principe que celui décrit précédemment, les LDL sont oxydés avec du CuSO_4 et la peroxydation lipidique est déterminée de la manière suivante :

Les TBARS sont mesurés à l'aide d'une méthode spectrophotométrique, l'hydroperoxydation lipidique est mesurée en utilisant l'oxydation peroxyde-lipide dépendante de l'iodide en iode. Les résultats sont exprimés en nmol de malondialdéhyde (MDA) ou en nmol d'hydroperoxyde/mg de protéines.

Les résultats obtenus précédemment, en mesurant l'inhibition de la formation de diènes conjugués, sont confirmés par les expériences de mesure de peroxydation lipidique des LDL. Les composés selon l'invention protègent également de manière efficace les LDL contre la peroxydation lipidique induite par le cuivre (agent oxydant).

Exemple 3 : mesure des propriétés antioxydantes des composés selon l'invention sur des culture de cellules

Protocole de culture :

Les lignées cellulaires utilisées pour ce type d'expériences sont de type neuronales, neuroblastomes (humains) et cellules PC12 (rat). Les cellules PC12 ont été préparées à partir d'un pheochromocytome de rat et sont caractérisées par Greene et Tischler (Greene and Tischler, 1976). Ces cellules sont couramment utilisées pour des études de différenciation neuronale, transduction du signal et mort neuronale. Les cellules PC12 sont cultivées comme précédemment décrit (Farinelli, Park et al. 1996), dans du milieu complet RPMI (Invitrogen) complété avec 10% de sérum de cheval et 5% de sérum de veau fœtal.

Des cultures (primaires) de cellules endothéliales et muscles lisses sont également utilisées. Les cellules sont commandées chez Promocell (Promocell GmbH, Heidelberg) et sont cultivées selon les indications du fournisseur.

Les cellules sont traitées avec différentes doses de composés de 5 à 300 μM pendant 24 heures. les cellules sont alors récupérées et l'augmentation de l'expression des gènes cibles est évaluée par PCR quantitative.

Mesure des ARNm :

Les ARNm sont extraits des cellules en culture traitées ou non avec les composés selon l'invention. L'extraction est réalisée à l'aide des réactifs du kit Absolutely
5 RNA RT-PCR miniprep Kit (Stratagene, France) selon les indications du fournisseur. Les ARNm sont ensuite dosés par spectrométrie et quantifiés par RT-PCR quantitative à l'aide du kit Light Cycler Fast start DNA Master Sybr Green I kit (Roche) sur un appareil Light Cycler System (Roche, France). Des paires d'amorces spécifiques des gènes de la Super Oxyde Dismutase (SOD), de la
10 Catalase et de la Glutathion Peroxydase (GPx), enzymes anti-oxydantes, sont utilisées comme sondes. Des paires d'amorces spécifiques des gènes β -actine et cyclophiline sont utilisées comme sondes témoin.

L'augmentation de l'expression des ARNm, mesurée par RT-PCR quantitative, des gènes des enzymes antioxydantes est mise en évidence dans les différents
15 types cellulaires utilisés, lorsque les cellules sont traitées avec les composés selon l'invention.

Contrôle du stress Oxydatif :

Mesure des espèces oxydantes dans les cellules en culture :

20 Les propriétés antioxydantes des composés sont également évaluées à l'aide d'un indicateur fluorescent dont l'oxydation est suivie par l'apparition d'un signal fluorescent. La diminution d'intensité du signal fluorescent émis est mesurée dans les cellules traitées avec les composés de la manière suivante : les cellules PC12 cultivées comme précédemment décrit (plaques noire 96 puits fonds transparents,
25 Falcon) sont incubées avec des doses croissantes de H_2O_2 (0,25 mM – 1 mM) dans du milieu sans sérum pendant 2 et 24 heures. Après l'incubation le milieu est enlevé et les cellules sont incubées avec une solution de dichlorodihydrofluorescéine diacetate (DCFDA, Molecular Probes, Eugene, USA) 10 μ M dans du PBS pendant 30 min à 37°C et dans une atmosphère contenant
30 5% de CO_2 . Les cellules sont ensuite rincées avec du PBS. La détection de la fluorescence émise par l'indicateur de l'oxydation est mesurée à l'aide d'un

fluorimètre (Tecan Ultra 384) à une longueur d'onde d'excitation de 495 nm et une longueur d'onde d'émission de 535 nm. Les résultats sont exprimés en pourcentage de protection par rapport au témoin oxydé.

L'intensité de fluorescence est plus faible dans les cellules incubées avec les composés selon l'invention que dans les cellules non traitées. Ces résultats indiquent que les composés selon l'invention favorisent l'inhibition de la production d'espèces oxydantes dans des cellules soumises à un stress oxydatif. Les propriétés antioxydantes décrites précédemment sont également efficaces pour induire une protection antiradicalaire dans des cellules en culture.

Mesure de la peroxydation lipidique :

L'effet protecteur des composés sur la peroxydation lipidique sur des cultures de cellules (modèles cellulaires cités précédemment) est déterminé de la façon suivante : les différentes lignées cellulaires ainsi que les cellules en culture primaire sont traitées comme précédemment, le surnageant des cellules est récupéré après le traitement et les cellules sont lysées et récupérées pour la détermination de la concentration protéique. La détection de la peroxydation lipidique est déterminée de la manière suivante :

La peroxydation lipidique est mesurée à l'aide d'acide thiobarbiturique (TBA) qui réagit avec la lipoperoxydation des aldéhydes tel que le malondialdéhyde (MDA). Après les traitements, le surnageant des cellules est collecté (900 µl) et 90 µl d'hydroxytoluène butylé y sont ajoutés (Morliere, Moysan et al. 1991). Un ml d'une solution de TBA à 0,375% dans 0,25M HCL contenant 15% d'acide trichloroacétique est également ajouté aux milieux réactionnels. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 15 min, refroidit sur glace et la phase organique est extraite avec du butanol. L'analyse de la phase organique se fait par spectrofluorométrie ($\lambda_{exc}=515$ nm et $\lambda_{em}=550$ nm) à l'aide du spectrofluorimètre Shimazu 1501 (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japon). Les TBARS sont exprimés en équivalents MDA en utilisant un standard le tetra-ethoxypropane. Les résultats sont normalisés par rapport au contenu en protéines.

La diminution de la peroxydation lipidique observée dans les cellules traitées avec les composés selon l'invention confirme les résultats obtenus précédemment.

Les composés selon l'invention présentent avantageusement des propriétés antioxydantes intrinsèques qui permettent de ralentir et/ou d'inhiber les effets d'un stress oxydatif. Les inventeurs montrent également que les composés selon l'invention sont capables d'induire l'expression des gènes d'enzymes antioxydants. Ces caractéristiques particulières des composés selon l'invention permettent aux cellules de lutter plus efficacement contre le stress oxydatif et donc d'être protégées vis à vis des dommages induits par les radicaux libres.

Exemple 4 : Evaluation de l'activation des PPARs *in vitro* par les composés selon l'invention

Les composés selon l'invention, possédant une fonction acide carboxylique, testés sont les composés dont la préparation est décrite dans les exemples décrits ci-dessus.

Les récepteurs nucléaires membres de la sous-famille des PPARs qui sont activés par deux classes majeures de composés pharmaceutiques, les fibrates et les glitazones, abondamment utilisées en clinique humaine pour le traitement des dyslipidémies et du diabète, jouent un rôle important dans l'homéostasie lipidique et glucidique. Les données expérimentales suivantes montrent que les composés selon l'invention activent PPAR α et PPAR γ *in vitro*.

L'activation des PPARs est évaluée *in vitro* dans des lignées de type fibroblastique RK13 par la mesure de l'activité transcriptionnelle de chimères constituées du domaine de liaison à l'ADN du facteur de transcription Gal4 de levure et du domaine de liaison du ligand des différents PPARs. Ces derniers résultats sont ensuite confirmés dans des lignées cellulaires selon les protocoles suivants :

L'exemple est donné pour les cellules RK13.

a. Protocoles de culture

Les cellules RK13 proviennent de l' ECACC (Porton Down, UK) et sont cultivées dans du milieu DMEM supplémenté de 10% vol/vol sérum de veau foetal, 100 U/ml pénicilline (Gibco, Paisley, UK) et 2 mM L-Glutamine (Gibco, Paisley, UK). Le milieu de culture est changé tous les deux jours. Les cellules sont conservées à 37°C dans une atmosphère humide contenant 5% de CO₂ et 95% d'air.

b. Description des plasmides utilisés en transfection

Les plasmides pG5TkpGL3, pRL-CMV, pGal4-hPPAR α , pGal4-hPPAR γ et pGal4- ϕ ont été décrits par Raspe, Madsen et al. (1999). Les constructions pGal4-mPPAR α et pGal4-hPPAR γ ont été obtenues par clonage dans le vecteur pGal4- ϕ de fragments d'ADN amplifiés par PCR correspondants aux domaines DEF des récepteurs nucléaires PPAR α et PPAR γ humains.

c. Transfection

Les cellules RK13 sontensemencées dans des boîtes de culture de 24 puits à raison de 5x10⁴ cellules/puit et sont transfectées pendant 2 heures avec le plasmide rapporteur pG5TkpGL3 (50 ng/puit), les vecteurs d'expression pGal4- ϕ , pGal4-mPPAR α , pGal4-hPPAR α , pGal4-hPPAR γ (100 ng/puit) et le vecteur de contrôle de l'efficacité de transfection pRL-CMV (1 ng/puit) suivant le protocole décrit précédemment (Raspe, Madsen et al. 1999) et incubées pendant 36 heures avec les composés testés. A l'issue de l'expérience, les cellules sont lysées (Gibco, Paisley, UK) et les activités luciférase sont déterminées à l'aide du kit de dosage Dual-LuciféraseTM Reporter Assay System (Promega, Madison, WI, USA) selon la notice du fournisseur comme décrit précédemment. Le contenu en protéines des extraits cellulaires est ensuite évalué à l'aide du kit de dosage Bio-Rad Protein Assay (Bio-Rad, München, Allemagne) selon la notice du fournisseur.

Les inventeurs mettent en évidence une augmentation de l'activité luciférase dans les cellules traitées avec les composés selon l'invention et transfectées avec le

plasmide pGal4-hPPAR α . Cette induction de l'activité luciférase indique que les composés selon l'invention, sont des activateurs de PPAR α .

Un exemple de résultats est donné sur les figures 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6 où les propriétés activatrices PPAR α des composés 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 31, 33, 37, 38, 41 selon l'invention sont illustrées.

Les inventeurs mettent en évidence une augmentation de l'activité luciférase dans les cellules traitées avec les composés selon l'invention et transfectées avec le plasmide pGal4-hPPAR γ . Cette induction de l'activité luciférase indique que les composés selon l'invention, sont des activateurs de PPAR γ .

Des exemples de résultats sont représentés par la figure 2-7 où les propriétés activatrices PPAR γ des composés 17, 33 et 29 sont illustrées.

Exemple 5 : évaluation des propriétés anti-inflammatoires des composés selon l'invention

La réponse inflammatoire apparaît dans de nombreux désordres neurologiques, comme les scléroses multiples, la maladie d'Alzheimer et de Parkinson, les ischémie cérébrales et les accidents traumatiques du cerveau, de plus l'inflammation est l'un des facteurs importants de la neurodégénérescence. Lors d'accidents cérébraux, une des premières réactions des cellules de la glie est de libérer des cytokines et des radicaux libres. La conséquence de cette libération de cytokines et de radicaux libres est une réponse inflammatoire au niveau cérébral qui peut mener à la mort des neurones (Rothwell 1997).

Les lignées cellulaires et les cellules primaires sont cultivées comme décrit précédemment.

Le LPS, endotoxine bactérienne (*Escherichia coli* 0111 :B4) (Sigma, France) est reconstitué dans de l'eau distillée et conservé à 4°C. les cellules sont traitées avec une concentration de LPS de 1 μ g/ml pendant 24 heures. Pour éviter toutes interférences avec d'autres facteurs le milieu de culture des cellules est totalement changé.

Le TNF- α est un facteur important de la réponse inflammatoire à un stress (oxydant par exemple). Pour évaluer la sécrétion de TNF- α en réponse à une stimulation par des doses croissantes de LPS, le milieu de culture des cellules stimulées est prélevé et la quantité de TNF- α est évaluée avec un kit ELISA-TNF- α (Immunotech, France). Les échantillons sont dilués 50 fois afin d'être en adéquation avec la gamme étalon (Chang, Hudson et al. 2000).

La propriété anti-inflammatoire des composés est caractérisée de la manière suivante : le milieu de culture des cellules est totalement changé et les cellules sont incubées avec les composés à tester pendant 2 heures. Après cette incubation, du LPS est rajouté au milieu de culture à une concentration finale de 1 μ g/ml. Après 24 heures d'incubation, le surnageant de cellules est récupéré et stocké à -80°C lorsqu'il n'est pas traité directement. Les cellules sont lysées et la quantité de protéines est quantifiée, à l'aide du kit de dosage Bio-Rad Protein Assay (Bio-Rad, München, Allemagne) selon la notice du fournisseur.

La mesure de la diminution de sécrétion de TNF- α favorisée par le traitement avec les composés testés est exprimée en pg/ml/ μ g de protéine et rapporté en pourcentage par rapport au témoin. Ces résultats montrent que les composés selon l'invention possèdent des propriétés anti-inflammatoires.

Exemple 6 : Evaluation des effets neuro-protecteurs des composés selon l'invention dans un modèle d'ischémie-reperfusion cérébral

Modèle Prophylactique :

1/ Traitements des animaux

1.1 Animaux et administration des composés

Des souris C57 black/6 (sauvages) ont été utilisés pour cette expérience.

Les animaux sont maintenus sous un cycle lumière/obscurité de 12 h à une température de 20 +/- 3°C. Les animaux ont un accès libre à l'eau et à la nourriture. La prise de nourriture et la prise de poids sont enregistrées.

Les animaux sont traités par gavage avec les composés selon l'invention (200 mg/kg/jour) ou le véhicule (carboxycellulose 0,5% (CMC)), pendant 14 jours avant l'induction de l'ischémie de l'artère moyenne cérébrale.

5 1.2 Induction d'une ischémie-reperfusion par occlusion intraluminale de l'artère moyenne cérébrale :

10 Les animaux ont été anesthésiés à l'aide d'une injection intra-péritonéale de 300 mg/kg d'hydrate de chloral. Une sonde rectale est mise en place et la température du corps est maintenue à 37 +/- 0,5°C. La pression artérielle est mesurée au cours de toute l'expérience.

15 Sous un microscope chirurgical, la carotide droite est mise à jour à l'aide d'une incision cervicale médiale. L'artère ptérygopalatine a été ligaturée à son origine et une artériotomie est réalisée dans l'artère carotide externe afin d'y glisser un mono-filament de nylon. Ce filament est alors doucement avancé dans l'artère carotide commune puis dans l'artère carotide interne afin d'obturer l'origine de l'artère cérébrale moyenne. Après 1 heure, le filament est retiré pour permettre la reperfusion.

2/ Mesure du volume de l'infarctus cérébral :

20 24 heures après la reperfusion, les animaux préalablement traités ou non traités avec les composés sont tués par une overdose de pentobarbital.

25 Les cerveaux sont rapidement congelés et sectionnés. Les sections sont colorées au violet Cresyl. Les zones non colorées des sections cérébrales ont été considérées comme lésées par l'infarctus. Les aires ont été mesurées et le volume de l'infarctus et des deux hémisphères ont été calculés par la formule suivante (Volume de l'infarctus corrigé = Volume de l'infarctus - (volume de l'hémisphère droit - volume de l'hémisphère gauche)) pour compenser l'œdème cérébral.

30 L'analyse des coupes de cerveaux d'animaux traités révèle une nette diminution du volume de l'infarctus par rapport aux animaux non traités. Lorsque les

composés selon l'invention sont administrés aux animaux avant l'ischémie (effet prophylactique), ils sont capables d'induire une neuroprotection.

Un exemple de résultats est donné sur les figures 3-1 où les propriétés neuroprotectrices prophylactiques des composés 15 et 42 selon l'invention sont illustrées.

3/ mesure de l'activité des enzymes anti-oxydantes :

Les cerveaux des souris sont congelés, écrasés et réduits en poudres puis re-suspendus dans une solution saline. Les différentes activités enzymatiques sont ensuite mesurées comme décrits par les auteurs suivants : superoxide dismutase (Flohe and Otting 1984); glutathion peroxidase (Paglia and Valentine 1967) ; glutathion reductase (Spooner, Delides et al. 1981); glutathion-S-transferase (Habig and Jakoby 1981); catalase (Aebi 1984).

Les différentes activités enzymatiques mentionnées ci-dessus sont augmentées dans les préparations de cerveaux des animaux traités avec les composés selon l'invention.

Modèle curatif ou traitement de la phase aiguë

1/ Induction d'une ischémie-reperfusion par occlusion intraluminale de l'artère moyenne cérébrale.

Des animaux tels que décrits précédemment sont utilisés pour cette expérience. Les animaux sont anesthésiés à l'aide d'une injection intra-péritonéale de 300 mg/kg d'hydrate de chloral. Une sonde rectale est mise en place et la température du corps est maintenue à 37 +/- 0,5°C. La pression artérielle est mesurée au cours de toute l'expérience.

Sous un microscope chirurgical, la carotide droite est mise à jour à l'aide d'une incision cervicale médiale. L'artère ptérygopalatine a été ligaturée à son origine et une artériotomie est réalisée dans l'artère carotide externe afin d'y glisser un mono-filament de nylon. Ce filament est ensuite doucement avancé dans l'artère carotide commune puis dans l'artère carotide interne afin d'obturer l'origine de l'artère cérébrale moyenne. Après 1 heure, le filament est retiré pour permettre la reperfusion.

2/ traitement des animaux :

Les animaux ayant subi une ischémie-reperfusion préalable sont traités par les composés selon l'invention par voie orale ou systémique une ou plusieurs fois après la reperfusion.

3/ Mesure du volume de l'infarctus cérébral :

72 heures après la reperfusion, les animaux préalablement traités ou non traités avec les composés sont tués par une overdose de pentobarbital.

Les cerveaux sont rapidement congelés et sectionnés. Les sections sont colorées au violet Cresyl. Les zones non colorées des sections cérébrales ont été considérées comme lésées par l'infarctus. Les aires ont été mesurées et le volume de l'infarctus et des deux hémisphères ont été calculés par la formule suivante (Volume de l'infarctus corrigé = Volume de l'infarctus - (volume de l'hémisphère droit - volume de l'hémisphère gauche)) pour compenser l'œdème cérébral.

Dans les cas d'un traitement curatif (traitement de la phase aiguë), les animaux traités avec les composés selon l'invention ont des dommages au niveau cérébral réduit par rapport aux animaux non traités. En effet le volume de l'infarctus est diminué lorsque les composés selon l'invention sont administrés une ou plusieurs fois après l'ischémie-reperfusion.

Un exemple de résultats est donné sur les figures 3-2 où les propriétés neuroprotectrices en phase aiguë des composés 15 et 42 selon l'invention sont illustrées.

L'utilisation des composés selon l'invention dans différents modèles expérimentaux montre que ces nouveaux composés possèdent une activité antioxydante intrinsèque, capable de retarder et de réduire les effets d'un stress oxydatif, de plus ils induisent également l'expression des gènes des enzymes antioxydantes ce qui associé à leur caractère antioxydant permet de renforcer les

protections anti-radicalaires de cellules en culture. Par ailleurs les composés selon l'invention possèdent également un pouvoir anti-inflammatoire et la propriété d'activer le récepteur nucléaire PPAR α .

- 5 Enfin, l'utilisation des composés selon l'invention, possédant une fonction ester ou une fonction acide carboxylique, dans un modèle d'ischémie reperfusion chez l'animal montre l'effet bénéfique sur la neuroprotection aussi bien avec un traitement préventif que curatif.

BIBLIOGRAPHIE

- Adams, H. P., Jr. (2002). "Emergent use of anticoagulation for treatment of patients with ischemic stroke." Stroke **33**(3): 856-61.
- 5 Aebi, H. (1984). "Catalase in vitro." Methods Enzymol **105**: 121-6.
- Bordet, R., D. Deplanque, et al. (2000). "Increase in endogenous brain superoxide dismutase as a potential mechanism of lipopolysaccharide-induced brain ischemic tolerance." J Cereb Blood Flow Metab **20**(8): 1190-6.
- 10 Chabrier, P. E., M. Auguet, et al. (1999). "BN 80933, a dual inhibitor of neuronal nitric oxide synthase and lipid peroxidation: a promising neuroprotective strategy." Proc Natl Acad Sci U S A **96**(19): 10824-9.
- Chang, R. C., P. Hudson, et al. (2000). "Influence of neurons on lipopolysaccharide-stimulated production of nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha by cultured glia." Brain Res **853**(2): 236-44.
- 15 Clark, R. B. (2002). "The role of PPARs in inflammation and immunity." J Leukoc Biol **71**(3): 388-400.
- Dirnagl, U., C. Iadecola, et al. (1999). "Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view." Trends Neurosci **22**(9): 391-7.
- 20 Ellis, C. N., J. Varani, et al. (2000). "Troglitazone improves psoriasis and normalizes models of proliferative skin disease: ligands for peroxisome proliferator-activated receptor- gamma inhibit keratinocyte proliferation." Arch Dermatol **136**(5): 609-16.
- 25 Farinelli, S. E., D. S. Park, et al. (1996). "Nitric oxide delays the death of trophic factor-deprived PC12 cells and sympathetic neurons by a cGMP-mediated mechanism." J Neurosci **16**(7): 2325-34.
- Flohe, L. and F. Otting (1984). "Superoxide dismutase assays." Methods Enzymol **105**: 93-104.
- Fruchart, J. C., B. Staels, et al. (2001). "PPARS, metabolic disease and atherosclerosis." Pharmacol Res **44**(5): 345-52.

Gervois, P., N. Vu-Dac, et al. (2001). "Negative regulation of human fibrinogen gene expression by peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists via inhibition of CCAAT box/enhancer-binding protein beta." J Biol Chem **276**(36): 33471-7.

5 Gilgun-Sherki, Y., E. Melamed, et al. (2001). "Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier." Neuropharmacology **40**(8): 959-75.

Gorelick, P. B. (2002). "Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an
10 invited review." Stroke **33**(3): 862-75.

Greene, L. A. and A. S. Tischler (1976). "Establishment of a noradrenergic clonal line of rat adrenal pheochromocytoma cells which respond to nerve growth factor." Proc Natl Acad Sci U S A **73**(7): 2424-8.

15 Habig, W. H. and W. B. Jakoby (1981). "Assays for differentiation of glutathione S-transferases." Methods Enzymol **77**: 398-405.

Jurgens, G., H. F. Hoff, et al. (1987). "Modification of human serum low density lipoprotein by oxidation— characterization and pathophysiological implications." Chem Phys Lipids **45**(2-4): 315-36.

20 Kainu, T., A. C. Wikstrom, et al. (1994). "Localization of the peroxisome proliferator-activated receptor in the brain." Neuroreport **5**(18): 2481-5.

Komuves, L. G., K. Hanley, et al. (2000). "Stimulation of PPARalpha promotes epidermal keratinocyte differentiation in vivo." J Invest Dermatol **115**(3): 353-60.

Lebeau, J., C. Furman, et al. (2000). "Antioxidant properties of di-tert-butylhydroxylated flavonoids." Free Radic Biol Med **29**(9): 900-12.

25 Lutsep, H. L. and W. M. Clark (2001). "Current status of neuroprotective agents in the treatment of acute ischemic stroke." Curr Neurol Neurosci Rep **1**(1): 13-8.

Mates, J. M., C. Perez-Gomez, et al. (1999). "Antioxidant enzymes and human diseases." Clin Biochem **32**(8): 595-603.

30 Morliere, P., A. Moysan, et al. (1991). "UVA-induced lipid peroxidation in cultured human fibroblasts." Biochim Biophys Acta **1084**(3): 261-8.

Nandagopal, K., T. M. Dawson, et al. (2001). "Critical role for nitric oxide signaling in cardiac and neuronal ischemic preconditioning and tolerance." J Pharmacol Exp Ther **297**(2): 474-8.

5 Paglia, D. E. and W. N. Valentine (1967). "Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase." J Lab Clin Med **70**(1): 158-69.

Raspe, E., L. Madsen, et al. (1999). "Modulation of rat liver apolipoprotein gene expression and serum lipid levels by tetradecylthioacetic acid (TTA) via PPARalpha activation." J Lipid Res **40**(11): 2099-110.

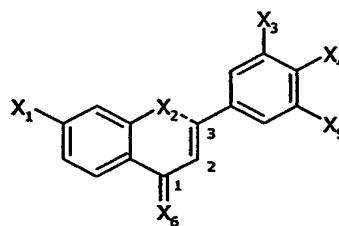
10 Rothwell, N. J. (1997). "Cytokines and acute neurodegeneration." Mol Psychiatry **2**(2): 120-1.

Smith, K. J., E. Dipreta, et al. (2001). "Peroxisomes in dermatology. Part II." J Cutan Med Surg **5**(4): 315-22.

15 Spooner, R. J., A. Delides, et al. (1981). "Heat stability and kinetic properties of human serum glutathione reductase activity in various disease states." Biochem Med **26**(2): 239-48.

REVENDICATIONS

1- Dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitué, caractérisé en ce qu'il
5 présente la formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

X1 représente un halogène ou un groupement -R1 ou un groupement répondant à
la formule suivante : -G1-R1,

X2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement thionitroso ou un
groupement hydroxy ou un groupement alkylcarbonyloxy ou un groupement
alkyloxy non substitué ou un groupement thiol ou un groupement alkylthio ou un
groupement alkylcarbonylthio, X2 peut également représenter un atome
d'oxygène ou de soufre lié au carbone 3 de la chaîne propène, pour former un
dérivé de type 2-phényl-4H-1-benzopyran-4-one,

X3 représente un groupement -R3 ou un groupement répondant à la formule
suivante : -G3-R3,

X4 représente un halogène ou un groupement thionitroso ou un groupement -R4
ou un groupement répondant à la formule suivante : -G4-R4,

X5 représente un groupement -R5 ou un groupement répondant à la formule
suivante : -G5-R5,

X6 est un atome d'oxygène ou un atome d'azote, dans le cas où X6 est un atome d'azote, il porte un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxy ou un groupement alkyloxy.

5 R1, R3, R4, R5, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle substitué ou non par un groupement faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2 définis ci-dessous,

10 G1, G3, G4, G5, identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou de soufre,

avec au moins un des groupements X1, X3, X4 ou X5 répondant à la formule -G-R, et

15 avec au moins un des groupements R1, R3, R4 ou R5 présent sous la forme d'un radical alkyle portant au moins un substituant du groupe 1 ou 2, ledit radical alkyle étant lié directement au cycle ou étant associé à un groupement G selon la formule -GR,

20 les substituants du groupe 1 sont choisis parmi les groupements carboxy de formule : -COOR₆ et les groupements carbamoyle de formule : -CONR₆R₇,

les substituants du groupe 2 sont choisis parmi l'acide sulfonique (-SO₃H) et les groupements sulfonamide de formule : -SO₂NR₆R₇,

25 avec R₆ et R₇, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par au moins un groupe de type 1 ou 2,

30 leurs isomères optiques et géométriques, leurs racémates, leurs tautomères, leurs sels, leurs hydrates et leurs mélanges,

à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle :

- X_1 , X_2 , X_3 et X_5 représentent simultanément un atome d'hydrogène, X_6 représente un atome d'oxygène et X_4 représente un groupement de formule $-O-CR_8R_9-COOR_{10}$, avec R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent un radical alkyle de C1 à C2, et R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7, et

- X_2 , X_3 et X_5 représentent simultanément un atome d'hydrogène, X_1 représente un atome d'halogène ou un radical R_1 ou $-G_1R_1$, où R_1 représente un radical alkyle non substitué de C1-C2 et G_1 représente un atome d'oxygène, X_6 représente un atome d'oxygène et X_4 représente un groupement de formule $-O-CR_{11}R_{12}-COOR_{10}$, avec R_{11} et R_{12} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C2, et R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7, et

- X_2 représente un atome d'hydrogène et X_1 représente $-G_1R_1$ où G_1 représente un atome d'oxygène et R_1 représente CH_2COOH .

2- Dérivé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'ils peuvent correspondre à la conformation cis, trans ou leur mélange.

3- Dérivé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'aucun des groupements X_3 , X_4 et X_5 ne représente un atome d'hydrogène.

4- Dérivé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'un ou deux des groupements X_3 , X_4 et X_5 représente un atome d'hydrogène et X_1 est un groupement alkyle non substitué.

5- Dérivé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'un ou deux des groupements X_3 , X_4 et X_5 représente un atome d'hydrogène et X_2 est groupement thionitroso ou un groupement alkylcarbonyloxy ou un groupement thiol ou un groupement alkylthio ou un groupement alkylcarbonylthio, X_2 peut également représenter un atome d'oxygène ou de soufre lié au carbone 3 de la chaîne propène, pour former un dérivé de type 2-phényl-4H-1-benzopyran-4-one.

6- Dérivé selon la revendication 1, caractérisé en ce que un ou deux des groupements X3, X4 et X5 représente un atome d'hydrogène et au moins un des groupements X1, X3, X4 ou X5 est de la forme GR dans laquelle G est un atome de soufre.

5

7- Dérivé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'un ou deux des groupements X3, X4 et X5 représente un atome d'hydrogène et au moins un des groupements X1, X3, X4 ou X5 est de la forme -G-R dans laquelle G est un atome d'oxygène et R est un groupement alkyle substitué par un substituant du groupe 1 dans lequel R6 n'est pas un atome d'hydrogène.

10

8- Dérivé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'un ou deux des groupements X3, X4 et X5 représente un atome d'hydrogène et au moins un des groupements X1, X3, X4 ou X5 est de la forme GR dans laquelle G est un atome d'oxygène et R est un groupement alkyle substitué par une sulfonamide telle que définie à la revendication 1.

15

9- Dérivé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que X4 est un groupement thionitroso ou un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule -G4-R4, G4 et R4 étant tels que définis dans la revendication 1.

20

10- Dérivé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que X2 est un groupement thionitroso ou un groupement hydroxy ou un groupement alkyloxy ou un groupement thiol ou un groupement alkylthio.

25

11- Dérivé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que X4 est un groupement thionitroso ou un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule -G4-R4 et X2 est un groupement thionitroso ou un groupement hydroxy ou un groupement alkyloxy ou un

30

groupement thiol ou un groupement alkylthio, G4 et R4 étant tels que définis à la revendication 1.

5 12- Dérivé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que X1 représente un groupement -R1 ou un groupement répondant à la formule -G1-R1, avec R1 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 1 et G1 et le substituant du groupe 1 étant tels que définis à la revendication 1.

10 13- Dérivé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X1 est un groupement -G1-R1.

14- Dérivé selon l'une des revendications précédentes 1-12, caractérisé en ce que X1 est un groupement -G1-R1 dans lequel G1 est un atome d'oxygène.

15 15- Dérivé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X1 représente un groupement -R1 ou un groupement répondant à la formule -G1-R1, avec R1 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 2 et G1 et le substituant du groupe 2 étant tels que définis à la revendication 1.

20 16- Dérivé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X3 représente un groupement -R3 ou un groupement répondant à la formule -G3-R3, avec R3 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 1 et G3 et le substituant du groupe 1 étant tels que définis à la revendication 1.

25 17- Dérivé selon l'une des revendications précédentes 1-15, caractérisé en ce que X3 représente un groupement -R3 ou un groupement répondant à la formule -G3-R3, avec R3 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 2 et G3 et le substituant du groupe 2 étant tels que définis à la revendication 1.

30

18- Dérivé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X4 représente un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule -G4-R4 avec R4 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 1 et G4 et le substituant du groupe 1 étant tels que définis à la revendication 1.

19- Dérivé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X4 est un groupement -G4-R4.

20- Dérivé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X4 est un groupement -G4-R4 dans lequel G4 est un atome d'oxygène.

21- Dérivé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X4 est un groupement -G4-R4 dans lequel G4 est un atome d'oxygène, et X3 ou X5 représente respectivement R3 ou G3R3, d'une part, et R5 ou G5R5, d'autre part, avec R3 ou R5 étant des groupements alkyles portant un substituant du groupe 1.

22- Dérivé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X4 représente un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule -G4-R4 avec R4 étant un groupement alkyle substitué par un groupement faisant partie du groupe 2.

23- Dérivé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X1 représente un halogène.

24- Dérivé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X1 représente un groupement -R1 avec R1 étant un groupement alkyle de C1 à C4 substitué ou non par au moins un groupement faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2.

25- Dérivé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X1 représente un groupement -G1R1 avec R1 étant un groupement alkyle de

C1 à C3 substitué ou non par au moins un groupement faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2.

26- Dérivé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X1 représente un groupement -R1 avec R1 étant un groupement alkyle de C5 à C24 substitué ou non par au moins un groupement faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2.

27- Dérivé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X1 représente un groupement -G1R1 avec R1 étant un groupement alkyle de C4 à C24 substitué ou non par au moins un groupement faisant partie du groupe 1 ou du groupe 2.

28- Dérivé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X6 représente un atome d'oxygène.

29- Dérivé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X1, X3, X4 ou X5 représente $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{COOR}_6$.

30- Dérivé selon l'une des revendications précédentes 1 à 28, caractérisé en ce que X1, X3, X4 ou X5 représente $\text{SC}(\text{CH}_3)_2\text{COOR}_6$.

31- Dérivé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[4-isopropyloxycarbonyl diméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-isopropyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-méthylcarbonyloxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-méthylcarbonyloxyphényl]-3-[4-isopropyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-1-hydroxyiminoprop-2-ène et le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-isopropyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]-1-

hydroxyiminoprop-2-ène, le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-di*tert*butyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-éthoxy carbonyldiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-di*tert*butyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-carboxydiméthylméthyloxy-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthyloxy-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3-carboxydiméthylméthyloxy-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthyloxy-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-carboxydiméthylméthyl-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthyl-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3-carboxydiméthylméthyl-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthyl-4-hydroxy-5-*tert*butylphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-carboxydiméthylméthyloxy]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthyloxy phényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-di-méthoxy-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-diméthoxy-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,4-dihydroxy-5-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-2-prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,4-dihydroxy-5-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthyloxyphényl]-2-propen-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-*isopropoxy*carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-

diméthyl-4-isopropyloxy-carbonyl diméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3-isopropyloxy-carbonyldiméthylméthoxyphényl] prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-isopropyloxy-carbonyldiméthylméthylthiophényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-mercapto-4-méthoxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-mercapto-4-méthoxyphényl]-3-[4-isopropyloxy-carbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-éthoxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]-3-[3,5-ditertiobutyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]-3-[3-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one, le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one le 1-[2,4-dihydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertobutyloxy-carbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-isopropyloxy-carbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one le 1-[2-hydroxy-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]-3-[4-chlorophényl]prop-2-èn-1-one le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]prop-2-èn-1-one le 1-[4-chloro-2-hydroxyphényl]-3-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]prop-2-èn-1-one le 1-[4-carboxydiméthylméthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one

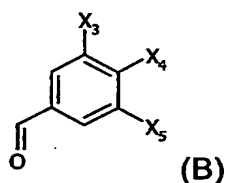
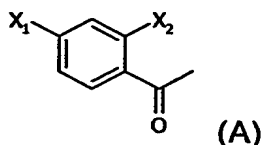
- le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-chlorophényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[4-carboxydiméthylméthylthiophényl]-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[2-hydroxy-4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
5 carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]-3-[4-méthylthiophényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
10 isopropyloxy-carbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-
2-èn-1-one
le 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
15 le 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-
èn-1-one
le 1-[4-hexyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[4-hexyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-
20 èn-1-one
le 2-(3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl)-7-chloro-4H-
1-benzopyran-4-one
le 2-(3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl)-7-chloro-4H-1-benzopyran-
4-one
25 le 1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[4-heptylphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
30 tertibutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one
le 1-[4-heptylphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-
èn-1-one

le 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-
tertibutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one

le 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxy
diméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one

5 le 1-[2-hydroxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-sopropylloxycarbonyldiméthyl
méthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one.

32- Procédé de préparation de composés de formule (I), caractérisé en ce
qu'il comprend une mise en contact en milieu basique ou en milieu acide d'au
10 moins un composé de formule (A) avec au moins un composé de formule (B), les
formules (A) et (B) étant :



15 formules dans lesquelles X1, X2, X3, X4 et X5 ont les définitions données à
la revendication 1.

33. Composition pharmaceutique comprenant, dans un support acceptable
20 sur le plan pharmaceutique, au moins un composé de formule (I) tel que défini
dans l'une des revendications 1 à 31.

34. Composition pharmaceutique selon la revendication précédente, pour le
traitement ou la prophylaxie d'une pathologie vasculaire cérébrale.

25 35. Composition pharmaceutique selon la revendication 34, caractérisée en
ce que la pathologie vasculaire cérébrale est l'ischémie cérébrale.

36. Composition pharmaceutique selon la revendication 34, caractérisée en ce que la pathologie vasculaire cérébrale est un accident hémorragique cérébral.

37. Utilisation d'au moins un dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter de manière préventive ou de préférence curative une pathologie vasculaire cérébrale et plus particulièrement l'ischémie cérébrale, caractérisé en ce que le dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitué présente une formule générale (I) telle que définie dans l'une des revendications 1 à 31, y compris les composés de formule générale (I) dans laquelle :

- X_1 , X_2 , X_3 et X_5 représentent simultanément un atome d'hydrogène, X_6 représente un atome d'oxygène et X_4 représente un groupement de formule $-O-CR_8R_9-COOR_{10}$, avec R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent un radical alkyle de C1 à C2, et R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7, et

- X_2 , X_3 et X_5 représentent simultanément un atome d'hydrogène, X_1 représente un atome d'halogène ou un radical R1 où $-G1R1$, où R1 représente un radical alkyle non substitué de C1 à C2 et G1 représente un atome d'oxygène, X_6 représente un atome d'oxygène et X_4 représente un groupement de formule $-O-CR_{11}R_{12}-COOR_{10}$, avec R_{11} et R_{12} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C2, et R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de C1 à C7, et

- X_2 représente un atome d'hydrogène et X_1 représente $-G1R1$ où G1 représente un atome d'oxygène et R1 représente CH_2COOH .

1/8

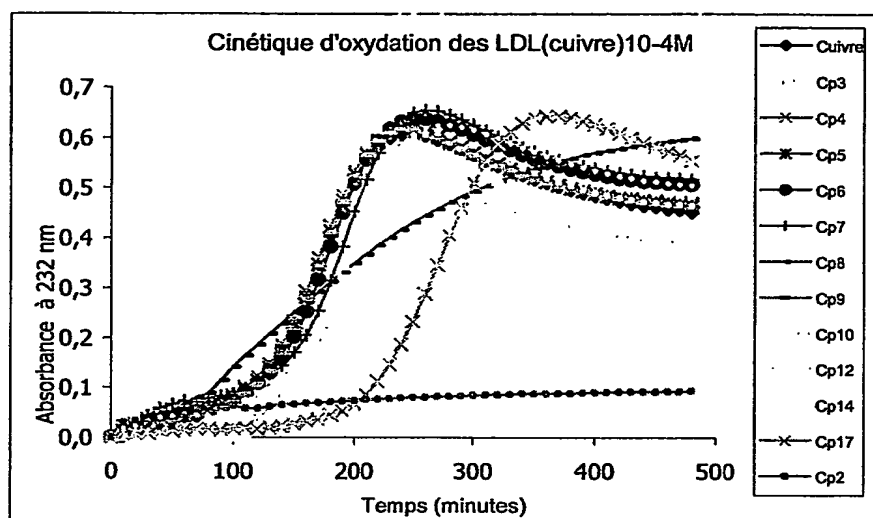


Figure : 1-1

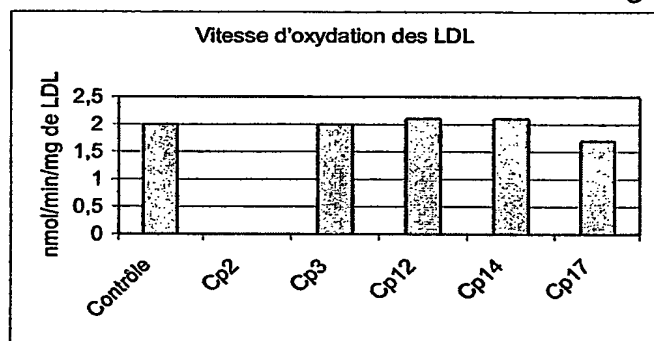


Figure : 1-2

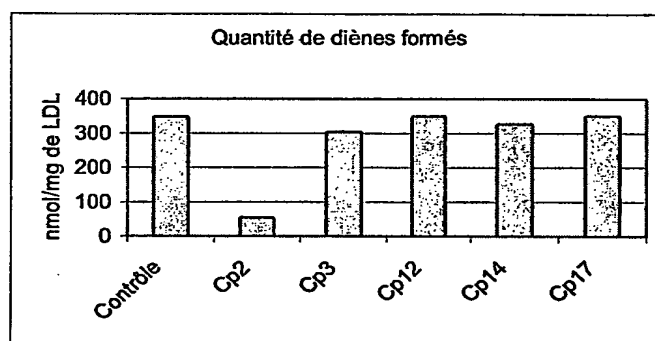


Figure : 1-3

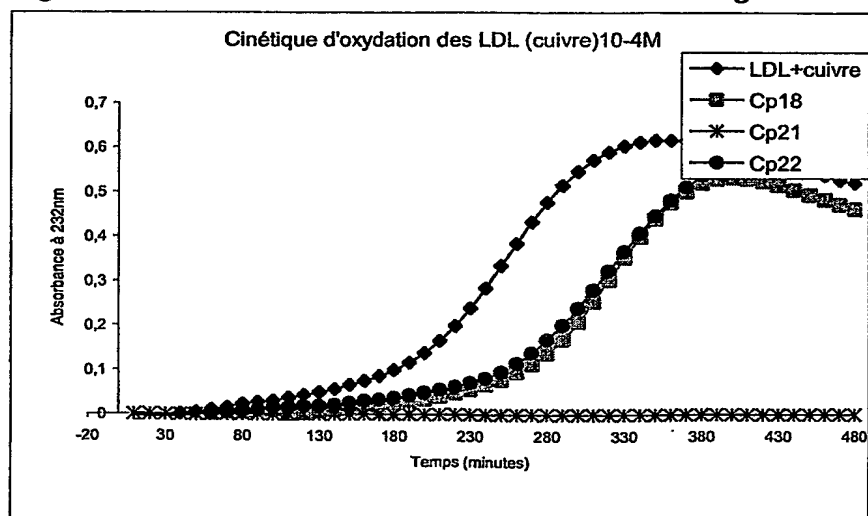


Figure :1-4

2/8

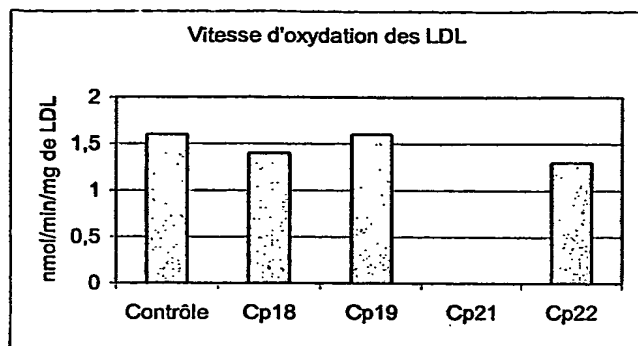


Figure : 1-5

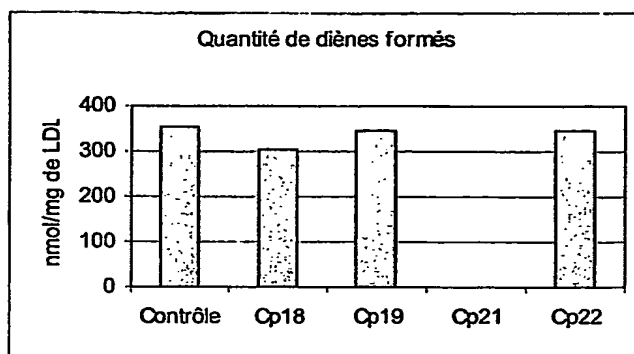


Figure : 1-6

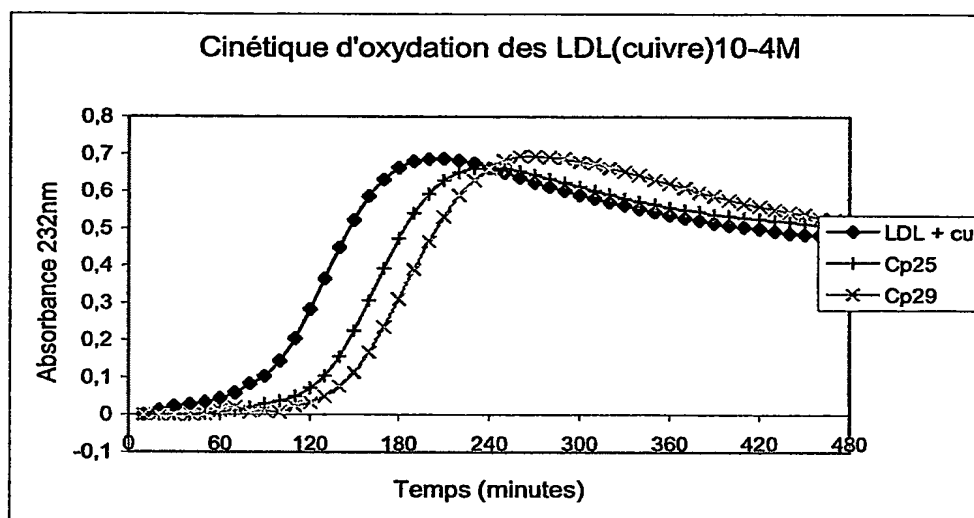


Figure : 1-7

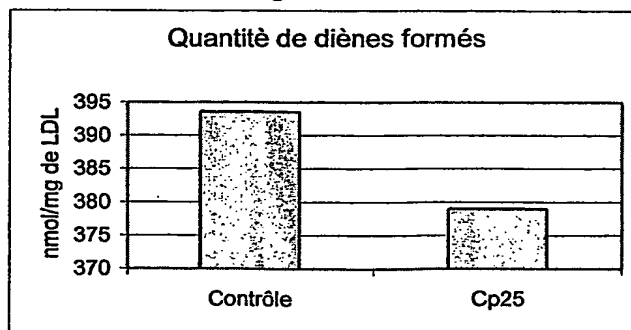


Figure : 1-8

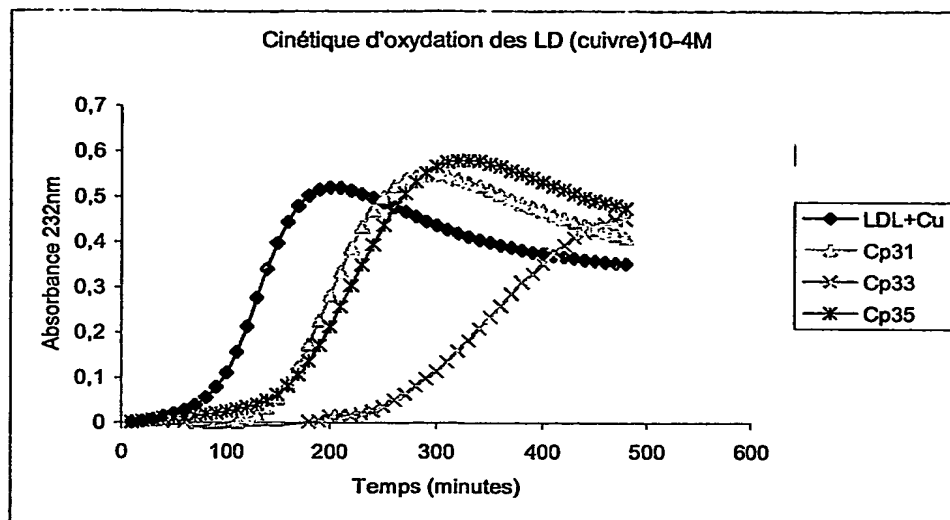


Figure : 1-9

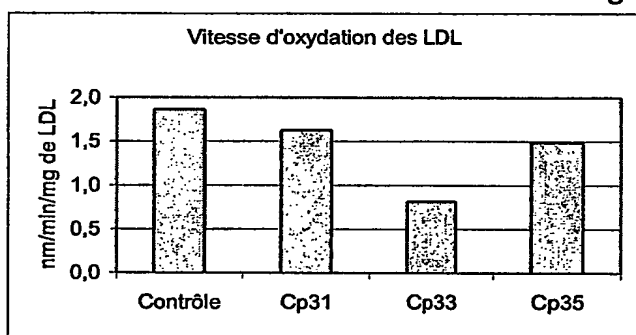


Figure : 1-10

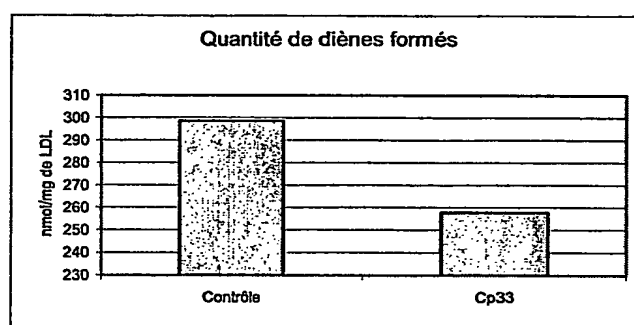


Figure : 1-11

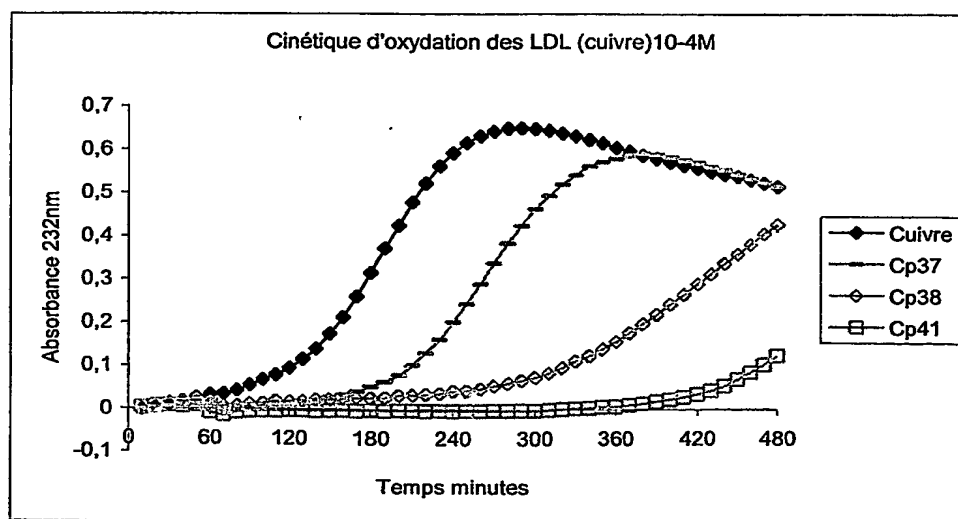


Figure : 1-12

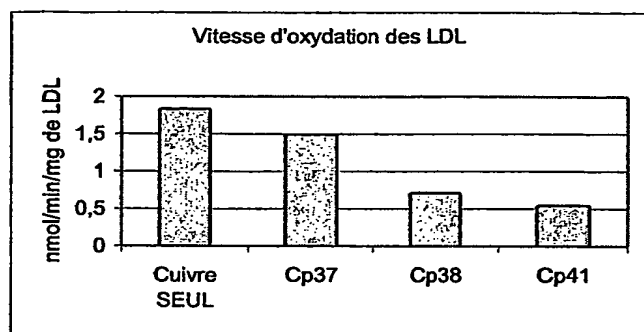


Figure : 1-13

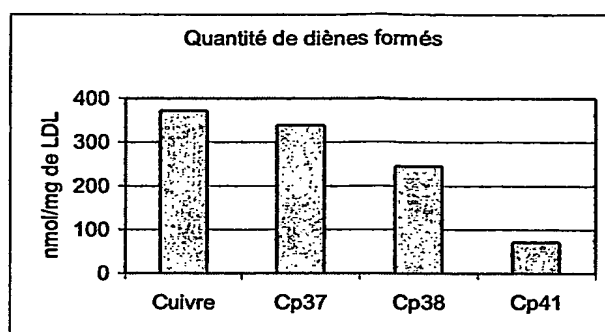


Figure : 1-14

5/8

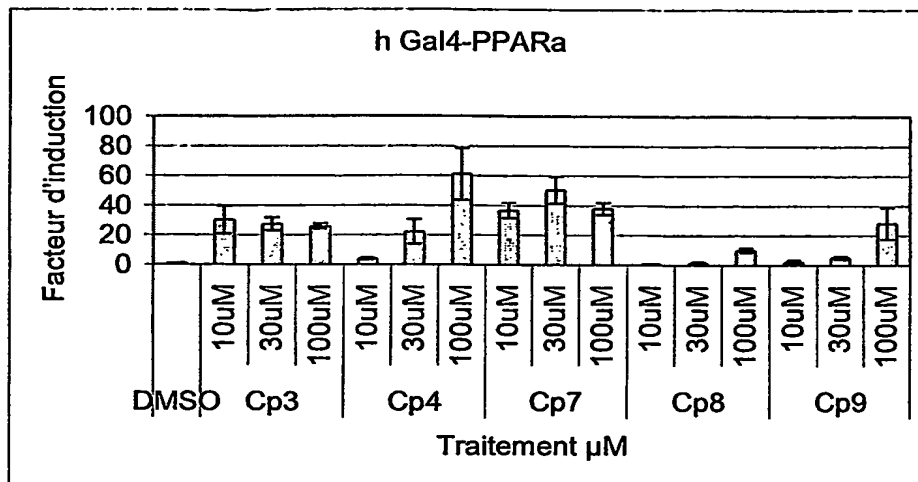


Figure : 2-1

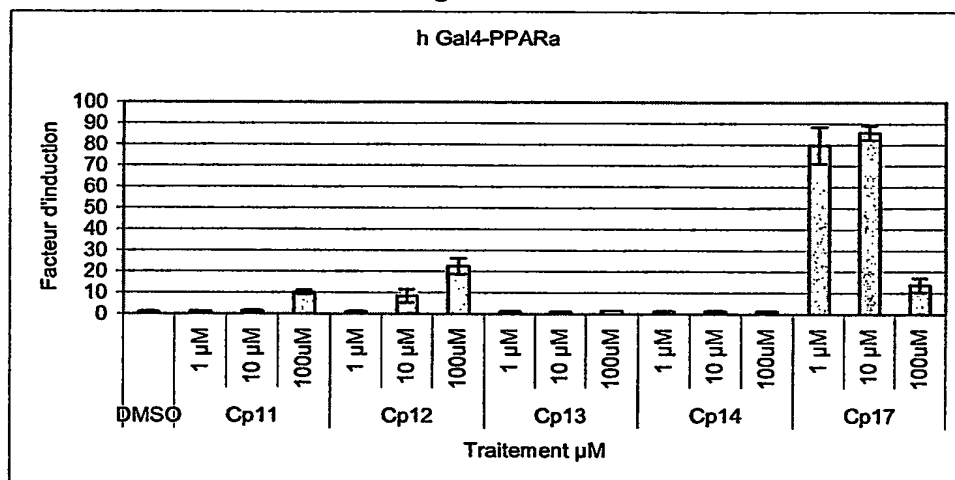


Figure : 2-2

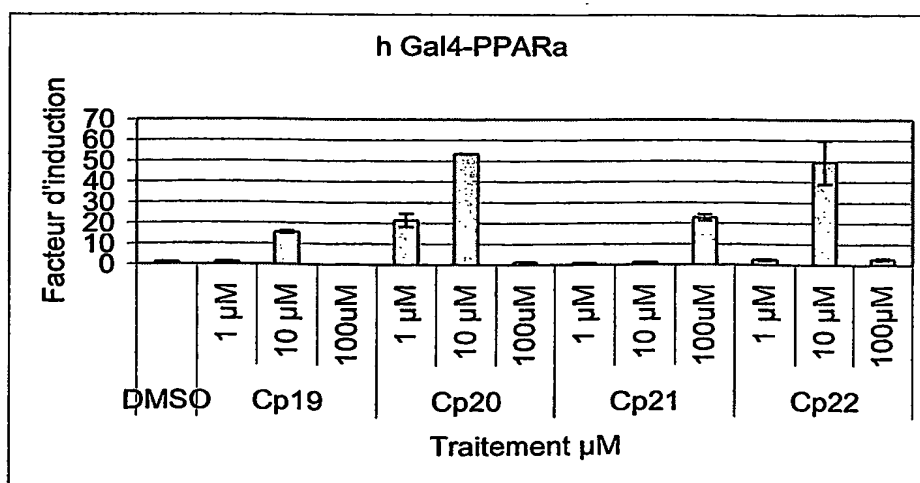


Figure : 2-3

6/8

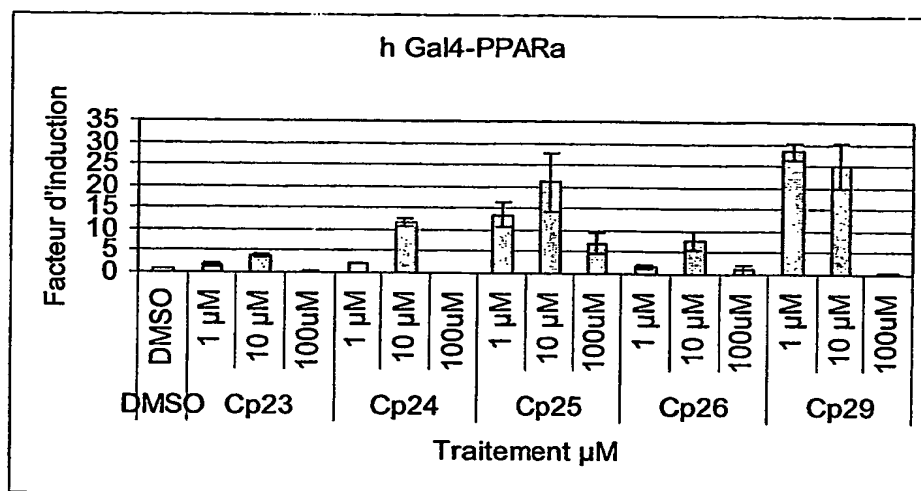


Figure : 2-4

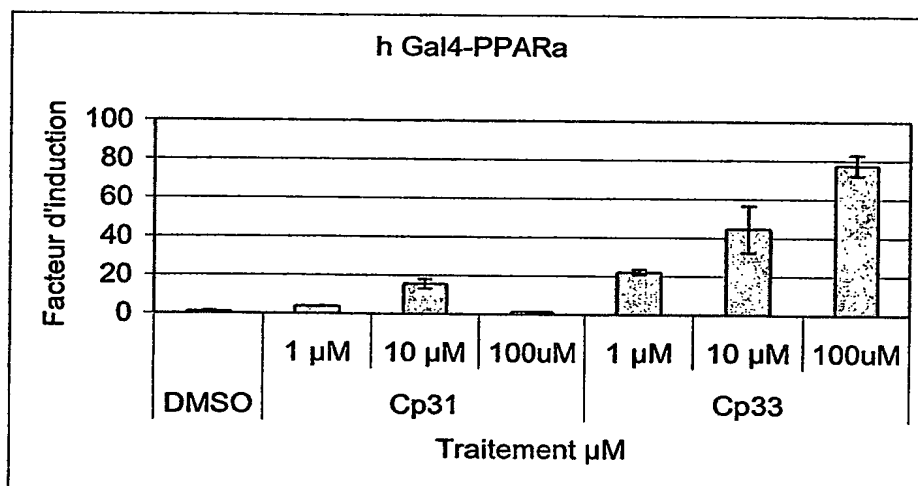


Figure : 2-5

7/8

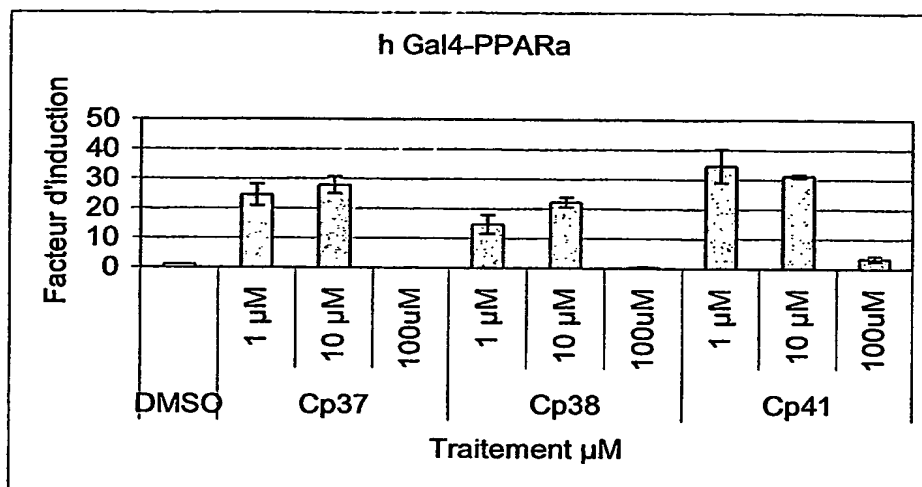


Figure : 2-6

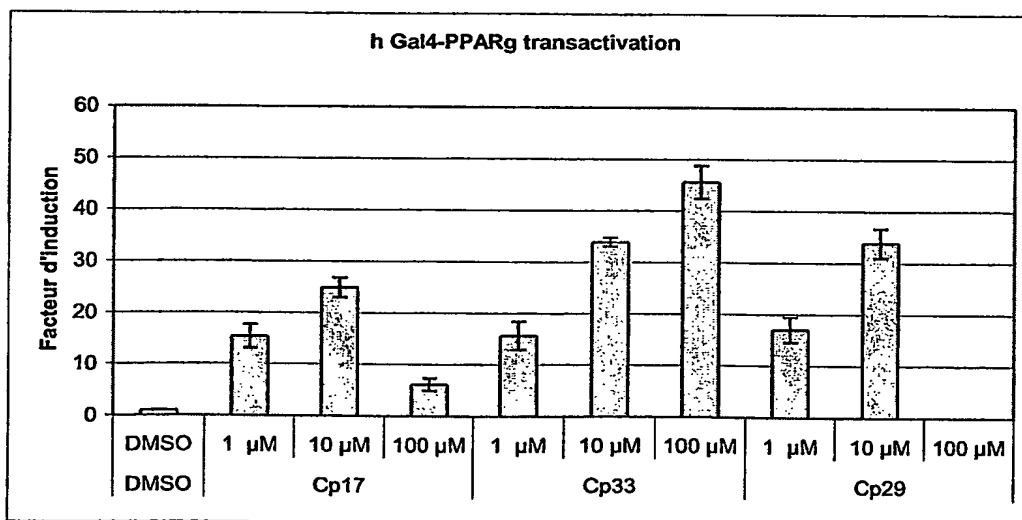


Figure : 2-7

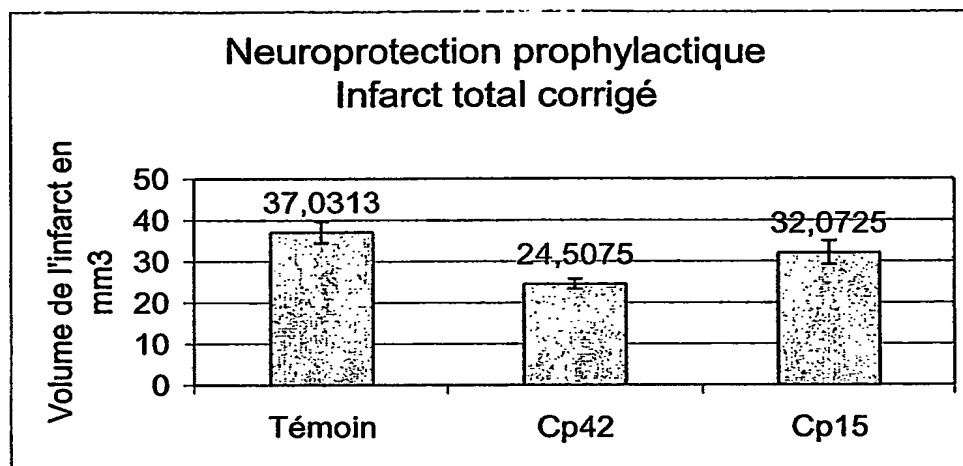


Figure : 3-1

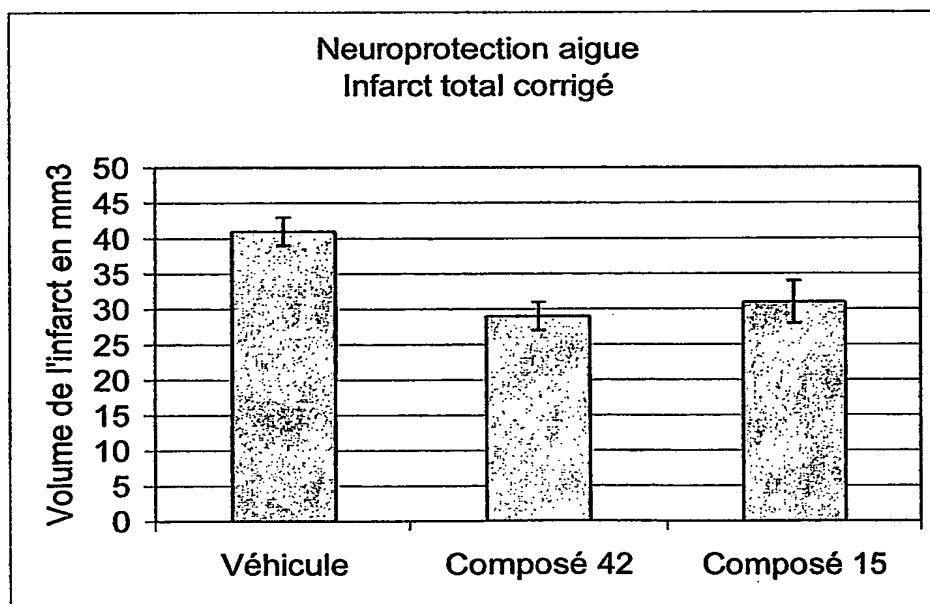


Figure : 3-2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP03/02127

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C51/00 C07C67/00 C07C59/90 C07C59/88 C07C59/84
C07C69/712 C07C69/736 C07C69/738 C07C69/67 C07C251/48
C07C323/63 C07C323/61 C07C323/64 C07C281/00 C07C323/09

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, FSTA, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 656 305 A (VANSTONE ANTHONY E ET AL) 7 April 1987 (1987-04-07) page 1 -page 5	1,2,5,6, 10-20, 22,23, 25-28, 32-36
X	FR 2 383 157 A (BIOREX LABORATORIES LTD) 6 October 1978 (1978-10-06) the whole document	1,2,5,6, 10-20, 22,23, 25-28, 32-36
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November 2003

Date of mailing of the international search report

12/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gac, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/03/02127

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D311/30 A61K31/192 A61K31/216 A61P25/00 A61P9/10
 //A61K31/194

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHIBATA S: "ANTI-TUMORIGENIC CHALCONES" STEM CELLS, ALPHAMED PRESS, DAYTON, OH, US, vol. 12, 1994, pages 44-52, XP002949260 ISSN: 1066-5099 * page 46 Tableau I composé 17 *	1, 2, 32-36
X	DIMMOCK J R ET AL: "BIOACTIVITIES OF CHALCONES" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 6, no. 12, 1999, pages 1125-1149, XP000917367 ISSN: 0929-8673 page 1142 --- -/-	1, 9, 18-20, 28

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

26 November 2003

Date of mailing of the International search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gac, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP03/02127

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 248 829 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 23 May 1975 (1975-05-23) page 1 -page 3 ---	1,2,9-11
A	US 5 276 058 A (SATO TOSHIO ET AL) 4 January 1994 (1994-01-04) the whole document ---	1-36
A	LEBEAU J ET AL: "ANTIOXIDANT PROPERTIES OF DI-TERT-BUTYLHYDROXYLATED FLAVONOIDS" FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE, ELSEVIER SCIENCE, XX, vol. 29, no. 9, 1 November 2000 (2000-11-01), pages 900-912, XP001149406 ISSN: 0891-5849 the whole document ---	1,2, 9-11,31
A	MUKHERJEE S ET AL: "SYNTHETIC AND BIOLOGICAL ACTIVITY EVALUATION STUDIES ON NOVEL 1,3-DIARYLPROPENONES" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 9, no. 2, 2001, pages 337-345, XP001149402 ISSN: 0968-0896 the whole document ---	1-11,31, 32
A	CHENG Z-J ET AL: "BROUSSOCHALCONE A, A POTENT ANTIOXIDANT AND EFFECTIVE SUPPRESSOR OF INDUCIBLE NITRIC OXIDE SYNTHASE IN LIPOPOLYSACCHARIDE-ACTIVATED MACROPHAGES" BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 61, no. 8, 15 April 2001 (2001-04-15), pages 939-946, XP001149401 ISSN: 0006-2952 the whole document ---	1,2, 9-11, 33-37
A	CHENG Z-J ET AL: "ANTIOXIDANT PROPERTIES OF BUTEIN ISOLATED FROM DALBERGIA ODORIFERA" BBA - LIPIDS AND LIPID METABOLISM, ELSEVIER SCIENCE BV. AMSTERDAM, NL, vol. 1392, no. 2/3, 15 June 1998 (1998-06-15), pages 291-299, XP001149409 ISSN: 0005-2760 the whole document ---	1,2, 9-11, 33-37

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP03/02127

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>RAJAKUMAR D V ET AL: "ANTIOXIDANT PROPERTIES OF PHENYL STYRYL KETONES" FREE RADICAL RESEARCH,, YVERDON, CH, vol. 22, no. 4, 1995, pages 309-317, XP008014946 ISSN: 1071-5762 * le document en entier, plus particulièrement page 309 alinéas 1-3, page 310 Figure 1C et page 316 *</p>	1,2, 9-11,31, 33-37
A	<p>ARTY I S ET AL: "Synthesis of benzylideneacetophenones and their inhibition of lipid peroxidation" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 2000 FRANCE, vol. 35, no. 4, 2000, pages 449-457, XP004330428 ISSN: 0223-5234 the whole document</p>	1,2, 9-11, 31-37
A	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN, accession no. 1998:679920 Database accession no. 130:105262 XP002236011 abstract & ZHANG ET AL.: "Antioxidation of Puerperia lobata isoflavones" TONGJI YIKE DAXUE XUEBAO, vol. 26, no. 5, 1997, pages 340-342, china</p>	33-37
X	<p>WO 01 98291 A (HOONG LEE K ;NI LIMING (US); MENG CHARLES Q (US); ATHEROGENICS INC) 27 December 2001 (2001-12-27) page 16 -page 19, line 4 page 20, line 8 - line 31 page 33 -page 40 page 56 -page 57 page 91 page 124 -page 130 page 132 -page 143 page 156 -page 161</p>	1-4,6,7, 9,12-30, 32-36
X	<p>US 3 994 955 A (SPRENGER DECEASED WILLIAM K) 30 November 1976 (1976-11-30) the whole document</p>	1,2,4,7, 9,18-20, 23,24, 27-29, 32-36

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/03/02127

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 43 27 365 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 16 February 1995 (1995-02-16) le document en entier, surtout page 3 lignes 56-57; page 8 composés 33-37, page 9 composés 57-58. ----	1,2,4,9, 18-20, 23-25, 27,28, 32-37
X	STOLL R ET AL: "Chalcone derivatives antagonize interactions between the human oncoprotein MDM2 and p53." BIOCHEMISTRY. UNITED STATES 16 JAN 2001, vol. 40, no. 2, 16 January 2001 (2001-01-16), pages 336-344, XP002262903 ISSN: 0006-2960 page 337 composés A et C ----	1,2,9, 18-20, 23,28,29
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN, accession no. 86:55125 XP002262904 abstract & SHI ET AL.: "Synthesis of ethyl flavone(or chalcone)oxyisobutyrate and its derivatives as potential antilipidemic agents" TAIWAN YAOXUE ZAZHI, vol. 27, no. 1-2, 1975, pages 12-16, ----	1,2,5,7, 9,18-20, 28,29,31
A	WO 98 27970 A (FIANDER HAWLEY ;SCHNEIDER HENRY (CA); CANADA NAT RES COUNCIL (CA)) 2 July 1998 (1998-07-02) le document en entier, surtout exemples 5 et 6 ----	1-37
A	LEBEAU J ET AL: "Beneficial effects of different flavonoids, on functional recovery after ischemia and reperfusion in isolated rat heart" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 11, no. 1, 8 January 2001 (2001-01-08), pages 23-27, XP004225314 ISSN: 0960-894X the whole document ----- -/-	1,2,5, 9-11,32, 37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP03/02127

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 126 (C-0699), 9 March 1990 (1990-03-09) & JP 02 003670 A (NIPPON OIL & FATS CO LTD), 9 January 1990 (1990-01-09) abstract -----	1, 32
P, A	EP 1 254 658 A (TAKARA BIO INC.) 6 November 2002 (2002-11-06) Le document en entier, surtout page 12 ligne 25 -----	1-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 03/02127

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See Supplemental Box
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The present claims 1-30 and 32-37 relate to a very wide variety of compounds. In fact, the claims comprise so many possible options, variables, permutations, and preconditions and disclaimers, and the resulting lack of clarity and conciseness (PCT Article 6) is so great, that no meaningful search of the subject matter of the claims is possible.

Furthermore, support and/or clear and complete disclosure within the meaning of PCT Articles 5 and 6 can be found for only a very limited number of the claimed compounds.

In the present case, the claims lack support to such an extent and the disclosure of the invention in the description is so limited that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire scope claimed.

Therefore, the search was directed to the parts of the application that appear to be clear, concise, sufficiently described and supported, that is compounds 1-42 in claim 31.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP83/02127

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4656305	A	07-04-1987	DE 3537207 A1	30-04-1986
			FR 2572070 A1	25-04-1986
			GB 2165841 A ,B	23-04-1986
			IT 1185828 B	18-11-1987
			JP 61100547 A	19-05-1986
			US RE33109 E	07-11-1989
FR 2383157	A	06-10-1978	GB 1566497 A	30-04-1980
			AU 520288 B2	21-01-1982
			BE 864692 A1	03-07-1978
			DE 2810253 A1	21-09-1978
			ES 467961 A1	01-09-1979
			FR 2383157 A1	06-10-1978
			IT 1113112 B	20-01-1986
			JP 1001456 B	11-01-1989
			JP 1630820 C	26-12-1991
			JP 53116356 A	11-10-1978
			US 4190671 A	26-02-1980
			ZA 7800952 A	31-01-1979
			AU 3455278 A	04-10-1979
FR 2248829	A	23-05-1975	JP 1236067 C	17-10-1984
			JP 50101342 A	11-08-1975
			JP 59008249 B	23-02-1984
			JP 1239606 C	13-11-1984
			JP 50101343 A	11-08-1975
			JP 59012094 B	21-03-1984
			JP 1236068 C	17-10-1984
			JP 50108245 A	26-08-1975
			JP 59008250 B	23-02-1984
			JP 1239604 C	13-11-1984
			JP 50070346 A	11-06-1975
			JP 59011572 B	16-03-1984
			AR 203756 A1	15-10-1975
			AR 203153 A1	14-08-1975
			AR 205129 A1	05-04-1976
			AU 7019674 A	18-12-1975
			CA 1044251 A1	12-12-1978
			CH 597132 A5	31-03-1978
			CH 596128 A5	28-02-1978
			CH 593224 A5	30-11-1977
			DE 2430251 A1	15-05-1975
			DK 337474 A	23-06-1975
			ES 427602 A1	16-10-1976
			ES 442948 A1	01-04-1977
			ES 442949 A1	01-07-1977
			FR 2248829 A1	23-05-1975
			GB 1445779 A	11-08-1976
			HU 172546 B	28-09-1978
			IN 141824 A1	23-04-1977
			NL 7408451 A	02-05-1975
			PH 11370 A	08-11-1977
			SE 411545 B	14-01-1980
			SE 7408248 A	02-05-1975
			US 3928421 A	23-12-1975
			SU 656500 A3	05-04-1979
			SU 633466 A3	15-11-1978
			BE 816463 A1	17-12-1974

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP03/02127

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2248829	A		IN 140120 A1 SU 799643 A3	18-09-1976 23-01-1981
US 5276058	A	04-01-1994	EP 0629602 A1 DE 69313839 D1 DE 69313839 T2	21-12-1994 16-10-1997 19-02-1998
WO 0198291	A	27-12-2001	AU 6861001 A BR 0111889 A CA 2413878 A1 CN 1447804 T EP 1330448 A2 WO 0198291 A2 US 6608101 B1	02-01-2002 24-06-2003 27-12-2001 08-10-2003 30-07-2003 27-12-2001 19-08-2003
US 3994955	A	30-11-1976	NONE	
DE 4327365	A	16-02-1995	DE 4327365 A1 AU 7653394 A CA 2169187 A1 WO 9505358 A1 EP 0712388 A1 JP 9501670 T	16-02-1995 14-03-1995 23-02-1995 23-02-1995 22-05-1996 18-02-1997
WO 9827970	A	02-07-1998	AU 5474198 A WO 9827970 A2	17-07-1998 02-07-1998
JP 02003670	A	09-01-1990	NONE	
EP 1254658	A	06-11-2002	AU 2882501 A EP 1254658 A1 CN 1419448 T WO 0154682 A1 US 2003144316 A1	07-08-2001 06-11-2002 21-05-2003 02-08-2001 31-07-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/03/02127

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07C51/00 C07C67/00 C07C59/90 C07C59/88 C07C59/84 C07C69/712 C07C69/736 C07C69/738 C07C69/67 C07C251/48 C07C323/63 C07C323/61 C07C323/64 C07C281/00 C07C323/09					
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB					
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07C A61K					
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche					
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, FSTA, MEDLINE					
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS					
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents				no. des revendications visées
X	US 4 656 305 A (VANSTONE ANTHONY E ET AL) 7 avril 1987 (1987-04-07) page 1 -page 5				1, 2, 5, 6, 10-20, 22, 23, 25-28, 32-36
X	FR 2 383 157 A (BIOREX LABORATORIES LTD) 6 octobre 1978 (1978-10-06) le document en entier				1, 2, 5, 6, 10-20, 22, 23, 25-28, 32-36
--- -/--					
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>					
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>					
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale		
26 novembre 2003			12/12/2003		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale			Fonctionnaire autorisé		
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Gac, G		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR/02127

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D311/30 A61K31/192 A61K31/216 A61P25/00 A61P9/10
//A61K31/194

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	SHIBATA S: "ANTI-TUMORIGENIC CHALCONES" STEM CELLS, ALPHAMED PRESS, DAYTON, OH, US, vol. 12, 1994, pages 44-52, XP002949260 ISSN: 1066-5099 * page 46 Tableau I composé 17 *	1,2, 32-36
X	DIMMOCK J R ET AL: "BIOACTIVITIES OF CHALCONES" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 6, no. 12, 1999, pages 1125-1149, XP000917367 ISSN: 0929-8673 page 1142	1,9, 18-20,28

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 novembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gac, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/13/02127

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 248 829 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 23 mai 1975 (1975-05-23) page 1 -page 3	1,2,9-11
A	US 5 276 058 A (SATO TOSHIO ET AL) 4 janvier 1994 (1994-01-04) le document en entier	1-36
A	LEBEAU J ET AL: "ANTIOXIDANT PROPERTIES OF DI-TERT-BUTYLHYDROXYLATED FLAVONOIDS" FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE, ELSEVIER SCIENCE, XX, vol. 29, no. 9, 1 novembre 2000 (2000-11-01), pages 900-912, XP001149406 ISSN: 0891-5849 le document en entier	1,2, 9-11,31
A	MUKHERJEE S ET AL: "SYNTHETIC AND BIOLOGICAL ACTIVITY EVALUATION STUDIES ON NOVEL 1,3-DIARYLPROPENONES" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 9, no. 2, 2001, pages 337-345, XP001149402 ISSN: 0968-0896 le document en entier	1-11,31, 32
A	CHENG Z-J ET AL: "BROUSSOCHALCONE A, A POTENT ANTIOXIDANT AND EFFECTIVE SUPPRESSOR OF INDUCIBLE NITRIC OXIDE SYNTHASE IN LIPOPOLYSACCHARIDE-ACTIVATED MACROPHAGES" BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 61, no. 8, 15 avril 2001 (2001-04-15), pages 939-946, XP001149401 ISSN: 0006-2952 le document en entier	1,2, 9-11, 33-37
A	CHENG Z-J ET AL: "ANTIOXIDANT PROPERTIES OF BUTEIN ISOLATED FROM DALBERGIA ODORIFERA" BBA - LIPIDS AND LIPID METABOLISM, ELSEVIER SCIENCE BV. AMSTERDAM, NL, vol. 1392, no. 2/3, 15 juin 1998 (1998-06-15), pages 291-299, XP001149409 ISSN: 0005-2760 le document en entier	1,2, 9-11, 33-37

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/1993/02127

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>RAJAKUMAR D V ET AL: "ANTIOXIDANT PROPERTIES OF PHENYL STYRYL KETONES" FREE RADICAL RESEARCH,, YVERDON, CH, vol. 22, no. 4, 1995, pages 309-317, XP008014946 ISSN: 1071-5762 * le document en entier, plus particulièrement page 309 alinéas 1-3, page 310 Figure 1C et page 316 *</p>	1,2, 9-11,31, 33-37
A	<p>ARTY I S ET AL: "Synthesis of benzylideneacetophenones and their inhibition of lipid peroxidation" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 2000 FRANCE, vol. 35, no. 4, 2000, pages 449-457, XP004330428 ISSN: 0223-5234 le document en entier</p>	1,2, 9-11, 31-37
A	<p>DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN, accession no. 1998:679920 Database accession no. 130:105262 XP002236011 abrégé & ZHANG ET AL.: "Antioxidation of Puerperia lobata isoflavones" TONGJI YIKE DAXUE XUEBAO, vol. 26, no. 5, 1997, pages 340-342, china</p>	33-37
X	<p>WO 01 98291 A (HOONG LEE K ;NI LIMING (US); MENG CHARLES Q (US); ATHEROGENICS INC) 27 décembre 2001 (2001-12-27) page 16 -page 19, ligne 4 page 20, ligne 8 - ligne 31 page 33 -page 40 page 56 -page 57 page 91 page 124 -page 130 page 132 -page 143 page 156 -page 161</p>	1-4,6,7, 9,12-30, 32-36
X	<p>US 3 994 955 A (SPRENGER DECEASED WILLIAM K) 30 novembre 1976 (1976-11-30) le document en entier</p>	1,2,4,7, 9,18-20, 23,24, 27-29, 32-36

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 93/02127

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DE 43 27 365 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 16 février 1995 (1995-02-16)</p> <p>le document en entier, surtout page 3 lignes 56-57; page 8 composés 33-37, page 9 composés 57-58.</p>	<p>1,2,4,9, 18-20, 23-25, 27,28, 32-37</p>
X	<p>STOLL R ET AL: "Chalcone derivatives antagonize interactions between the human oncoprotein MDM2 and p53." BIOCHEMISTRY. UNITED STATES 16 JAN 2001, vol. 40, no. 2, 16 janvier 2001 (2001-01-16), pages 336-344, XP002262903 ISSN: 0006-2960 page 337 composés A et C</p>	<p>1,2,9, 18-20, 23,28,29</p>
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN, accession no. 86:55125 XP002262904 abrégé & SHI ET AL.: "Synthesis of ethyl flavone(or chalcone)oxyisobutyrate and its derivatives as potential antilipidemic agents" TAIWAN YAOXUE ZAZHI, vol. 27, no. 1-2, 1975, pages 12-16,</p>	<p>1,2,5,7, 9,18-20, 28,29,31</p>
A	<p>WO 98 27970 A (FIANDER HAWLEY ;SCHNEIDER HENRY (CA); CANADA NAT RES COUNCIL (CA)) 2 juillet 1998 (1998-07-02) le document en entier, surtout exemples 5 et 6</p>	<p>1-37</p>
A	<p>LEBEAU J ET AL: "Beneficial effects of different flavonoids, on functional recovery after ischemia and reperfusion in isolated rat heart" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 11, no. 1, 8 janvier 2001 (2001-01-08), pages 23-27, XP004225314 ISSN: 0960-894X le document en entier</p>	<p>1,2,5, 9-11,32, 37</p>

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/93/02127

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 126 (C-0699), 9 mars 1990 (1990-03-09) & JP 02 003670 A (NIPPON OIL & FATS CO LTD), 9 janvier 1990 (1990-01-09) abrégé	1, 32
P, A	EP 1 254 658 A (TAKARA BIO INC.) 6 novembre 2002 (2002-11-06) Le document en entier, surtout page 12 ligne 25	1-37

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR 03/02127

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Les revendications 1-30,32-37 présentes ont trait à une très grande variété de composés. En fait, les revendications contiennent tant d'options, de variables, de permutations possibles et de conditions ou d'exclusions que le manque de clarté et de concision (au sens de l'Article 6 PCT) qui s'en suit, est d'une importance telle qu'une recherche significative de l'objet des revendications devient impossible.

De plus, un fondement et/ou un exposé clair et complet au sens des Articles 5 et 6 PCT ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces composés revendiqués.

Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible.

Par conséquent, la recherche a été effectuée pour les parties de la demande qui apparaissent être claires, concises, suffisamment décrites et fondées/supportées c'est à dire sur les composés 1-42 de la revendication 31.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/83/02127

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4656305	A	07-04-1987	DE	3537207 A1	30-04-1986
			FR	2572070 A1	25-04-1986
			GB	2165841 A ,B	23-04-1986
			IT	1185828 B	18-11-1987
			JP	61100547 A	19-05-1986
			US	RE33109 E	07-11-1989
<hr/>					
FR 2383157	A	06-10-1978	GB	1566497 A	30-04-1980
			AU	520288 B2	21-01-1982
			BE	864692 A1	03-07-1978
			DE	2810253 A1	21-09-1978
			ES	467961 A1	01-09-1979
			FR	2383157 A1	06-10-1978
			IT	1113112 B	20-01-1986
			JP	1001456 B	11-01-1989
			JP	1630820 C	26-12-1991
			JP	53116356 A	11-10-1978
			US	4190671 A	26-02-1980
			ZA	7800952 A	31-01-1979
			AU	3455278 A	04-10-1979
			<hr/>		
FR 2248829	A	23-05-1975	JP	1236067 C	17-10-1984
			JP	50101342 A	11-08-1975
			JP	59008249 B	23-02-1984
			JP	1239606 C	13-11-1984
			JP	50101343 A	11-08-1975
			JP	59012094 B	21-03-1984
			JP	1236068 C	17-10-1984
			JP	50108245 A	26-08-1975
			JP	59008250 B	23-02-1984
			JP	1239604 C	13-11-1984
			JP	50070346 A	11-06-1975
			JP	59011572 B	16-03-1984
			AR	203756 A1	15-10-1975
			AR	203153 A1	14-08-1975
			AR	205129 A1	05-04-1976
			AU	7019674 A	18-12-1975
			CA	1044251 A1	12-12-1978
			CH	597132 A5	31-03-1978
			CH	596128 A5	28-02-1978
			CH	593224 A5	30-11-1977
			DE	2430251 A1	15-05-1975
			DK	337474 A	23-06-1975
			ES	427602 A1	16-10-1976
			ES	442948 A1	01-04-1977
			ES	442949 A1	01-07-1977
			FR	2248829 A1	23-05-1975
			GB	1445779 A	11-08-1976
			HU	172546 B	28-09-1978
			IN	141824 A1	23-04-1977
			NL	7408451 A	02-05-1975
			PH	11370 A	08-11-1977
			SE	411545 B	14-01-1980
			SE	7408248 A	02-05-1975
			US	3928421 A	23-12-1975
			SU	656500 A3	05-04-1979
			SU	633466 A3	15-11-1978
			BE	816463 A1	17-12-1974

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres des familles de brevets

Demande internationale No

PCT/KR/2003/02127

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2248829	A		IN 140120 A1 SU 799643 A3	18-09-1976 23-01-1981
US 5276058	A	04-01-1994	EP 0629602 A1 DE 69313839 D1 DE 69313839 T2	21-12-1994 16-10-1997 19-02-1998
WO 0198291	A	27-12-2001	AU 6861001 A BR 0111889 A CA 2413878 A1 CN 1447804 T EP 1330448 A2 WO 0198291 A2 US 6608101 B1	02-01-2002 24-06-2003 27-12-2001 08-10-2003 30-07-2003 27-12-2001 19-08-2003
US 3994955	A	30-11-1976	AUCUN	
DE 4327365	A	16-02-1995	DE 4327365 A1 AU 7653394 A CA 2169187 A1 WO 9505358 A1 EP 0712388 A1 JP 9501670 T	16-02-1995 14-03-1995 23-02-1995 23-02-1995 22-05-1996 18-02-1997
WO 9827970	A	02-07-1998	AU 5474198 A WO 9827970 A2	17-07-1998 02-07-1998
JP 02003670	A	09-01-1990	AUCUN	
EP 1254658	A	06-11-2002	AU 2882501 A EP 1254658 A1 CN 1419448 T WO 0154682 A1 US 2003144316 A1	07-08-2001 06-11-2002 21-05-2003 02-08-2001 31-07-2003